

Gentherapie in Deutschland

Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme

Interdisziplinäre Arbeitsgruppen
Forschungsberichte

Herausgegeben von der
Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften

Band 27

Mitglieder der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“

Bernd Müller-Röber (Sprecher), Ferdinand Hucho (stellv. Sprecher), Nediljko Budisa, Boris Fehse,
Jürgen Hampel, Kristian Köchy, Jens Reich, Hans-Jörg Rheinberger, Hans-Hilger Ropers,
Jochen Taupitz, Jörn Walter

Gentherapie in Deutschland

Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme

Themenband der interdisziplinären Arbeitsgruppe Gentechnologiebericht

Boris Fehse, Silke Domasch (Hrsg.)



Diese Publikation erscheint mit Unterstützung der Senatsverwaltung für Bildung, Wissenschaft und Forschung des Landes Berlin und des Ministeriums für Wissenschaft, Forschung und Kultur des Landes Brandenburg.

Der Verlag und die Autoren haben alle Sorgfalt walten lassen, um vollständige und akkurate Informationen in diesem Buch zu publizieren. Der Verlag übernimmt weder Garantie noch die juristische Verantwortung oder irgendeine Haftung für die Nutzung dieser Informationen, für deren Wirtschaftlichkeit oder fehlerfreie Funktion für einen bestimmten Zweck. Ferner kann der Verlag für Schäden, die auf einer Fehlfunktion von Programmen oder Ähnliches zurückzuführen sind, nicht haftbar gemacht werden. Auch nicht für die Verletzung von Patent- und anderen Rechten Dritter, die daraus resultieren. Eine telefonische oder schriftliche Beratung durch den Verlag über den Einsatz der Programme ist nicht möglich. Der Verlag übernimmt keine Gewähr dafür, dass die beschriebenen Verfahren, Programme usw. frei von Schutzrechten Dritter sind. Die Wiedergabe von Gebrauchsnamen, Handelsnamen, Warenzeichnungen usw. in diesem Buch berechtigt auch ohne besondere Kennzeichnung nicht zu der Annahme, dass solche Namen im Sinne der Warenzeichen- und Markenschutz-Gesetzgebung als frei zu betrachten wären und daher von jedermann benutzt werden dürfen. Der Verlag hat sich bemüht, sämtliche Rechteinhaber von Abbildungen zu ermitteln. Sollte dem Verlag gegenüber dennoch der Nachweis der Rechtsinhaberschaft geführt werden, wird das einfache branchenübliche Honorar gezahlt.

Bibliografische Information der Deutschen Bibliothek

Die Deutsche Bibliothek verzeichnet diese Publikation in der Deutschen Nationalbibliografie; detaillierte bibliografische Daten sind im Internet über <http://dnb.ddb.de> abrufbar.

Alle Rechte vorbehalten

1. Auflage 2008

2., aktualisierte und erweiterte Auflage 2011

Herausgeberin der Reihe: Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften (BBAW)

Verlegerische Betreuung: Forum W – Wissenschaftlicher Verlag, Dornburg

Satz: Petra Florath, Berlin

Das Werk einschließlich aller seiner Teile ist urheberrechtlich geschützt. Jede Verwertung außerhalb der engen Grenzen des Urheberrechtsgesetzes ist ohne Zustimmung des Verlages unzulässig und strafbar. Das gilt insbesondere für Vervielfältigungen, Übersetzungen, Mikroverfilmungen und die Einspeicherung und Verarbeitung in elektronischen Systemen.

Printed in Germany

ISBN 978-3-940647-06-1

Vorwort

Mit dem vorliegenden Themenband „Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme“ legt die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (BBAW) einen weiteren Band als 2. aktualisierte und erweiterte Auflage zum Thema vor. In gewohnt interdisziplinärer Auseinandersetzung wurden bereits in der 1. Auflage von 2008 verschiedene Perspektiven auf das Thema „Gentherapie in Deutschland“ aufbereitet und vorgestellt. Im Zweiten Gentechnologiebericht 2009 erfuhr das Thema eine gestraffte Aufmerksamkeit, jedoch wurden die Daten zu ausgewählten Indikatoren bereits dort fortgeschrieben. Das vorliegende Buch versteht sich als Fortführung des Monitorings zu Fragen der Gentherapie in Deutschland und greift erneut Fragen nach dem wissenschaftlich-technischen Stand, forschungsethischen Aspekten, rechtlichen Rahmenbedingungen oder gesellschaftlichen Bewertungen auf. Die hier vorliegende Auflage wurde in diesem Sinne aktualisiert und zugleich um einen Beitrag zum „Intrauterinen Gentransfer“ ergänzt, in dem Charles Coutelle die Idee einer vorgeburtlichen Anwendung dieser Methode skizziert.

Zu danken ist den Mitarbeiterinnen der Geschäftsstelle, die das gesamte Manuskript Korrektur gelesen und die Druckfahnen auf letzte Ungereimtheiten durchgesehen haben. Die Typografin und Grafikerin Petra Florath hat sich mit sorgfältiger Akribie den Herausforderungen der zahlreichen Abbildungen und Tabellen gestellt, wofür ihr ein besonderer Dank gebührt.

Namentlich gekennzeichnete Beiträge geben nicht unbedingt die Meinung der Herausgeber oder der Arbeitsgruppe wieder. Die interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ verantwortet die Aussagen des Kapitels 1 in Form der Kernaussagen und Handlungsempfehlungen. Sie stellen die Meinung der Arbeitsgruppe dar, die nicht notwendigerweise von allen Mitgliedern der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften vertreten werden; die BBAW steht jedoch hinter der Qualität der geleisteten Arbeit.

Die Reihe zur „Gentechnologie“ in Deutschland wird auch zukünftig fortgesetzt: In fortgeschrittener Planung befindet sich derzeit ein weiterer Themenband zur „Grünen Gentechnologie“.

Für das Jahr 2012 steht das Thema „Synthetische Biologie“ auf der Agenda, das in bewährter Herangehensweise interdisziplinär und Indikatoren-basiert aufbereitet wird. Für 2013 steht der Dritte Gentechnologiebericht an.

Bernd Müller-Röber

Sprecher der interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der BBAW

Berlin, im Oktober 2011

Inhalt

Zusammenfassung	11
Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“	
1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen	27
Silke Domasch, Boris Fehse	
2. Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung	31
2.1 Abgrenzungen und Untersuchungsdimensionen	35
2.2 Vorgehen und Aufbau des Buches	36
2.3 Literatur	39
Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred Schmidt, Christof von Kalle	
3. Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen	41
3.1 Entwicklung des Gentransfers	44
3.2 Status quo klinischer Gentherapiestudien	50
3.3 Aktueller wissenschaftlich-technischer Stand	55
3.4 Medizinischer Sachstand anhand ausgewählter Indikationen	83
3.5 Zusammenfassung	100
3.6 Literatur	105
Charles Coutelle	
4. Intrauterine Gentherapie. Ein Konzept zur vorgeburtlichen Prävention genetisch bedingter Erkrankungen	127
4.1 Einleitung	127
4.2 Wahl der Vektoren für die intrauterine Gentherapie	128
4.3 Tiermodelle für in-utero-Gentherapie	130

4.4	Nachweis therapeutischer Erfolge im Tiermodell	134
4.5	Hoffnungen und Risiken	136
4.6	Ausblick	143
4.7	Literatur	145

Bijan Fateh-Moghadam

5.	Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie	151
5.1	Einleitung	151
5.2	Somatische Gentherapie am geborenen Menschen	152
5.3	Somatische Gentherapie am Ungeborenen	174
5.4	Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn	176
5.5	Literaturverzeichnis	179

Michael Fuchs

6.	Forschungsethische Aspekte der Gentherapie	185
6.1	Genetisches Wissen und verändernde Eingriffe in das menschliche Genom	185
6.2	Das Konzept der somatischen Gentherapie	185
6.3	Forschungsethische Prinzipien und ihre Anwendung auf die klinische Erprobung der somatischen Gentherapie	187
6.4	Prozeduren und Instanzen ethischer Beurteilung	194
6.5	Die Beurteilung nichtintendierter Wirkungen auf die Keimbahn	198
6.6	Transparenz in der scientific community und der Öffentlichkeit	204
6.7	Literatur	204

Christian Lenk

7.	Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement	209
7.1	Historische Entwicklung der Idee des Enhancements	209
7.2	Beispiele für denkbare genetische Enhancement-Maßnahmen	216
7.3	Zusammenfassung	223
7.4	Literatur	224

Jürgen Hampel

8. Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der deutschen Bevölkerung	227
8.1 Einleitung	227
8.2 Gentechnik und Gentherapie	227
8.3 Öffentlichkeit, öffentliche Meinung und Einstellungsforschung	229
8.4 Datenbasis	232
8.5 Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2010	233
8.6 Zum Kontext der Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2005	241
8.7 Fazit	251
8.8 Literatur	253

Silke Domasch, Angela Osterheider

9. Daten zu ausgewählten Indikatoren	257
9.1 Einführung und Übersicht	257
9.2 Daten zu Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung, Forschungsstandort Deutschland, Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte, Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen	264
9.3 Zusammenfassung	299
9.4 Literatur	301

10. Anhang	303
10.1 Autorinnen und Autoren	305
10.2 Abbildungen und Tabellen	305
10.3 Fachspezifische Abkürzungen und Glossar	308

Zusammenfassung

Gentherapie steht nach wie vor nicht im Zentrum des öffentlichen Interesses; nur gelegentlich lässt sich in der veröffentlichten Meinung ein Artikel zu „Präzisionsfähren für die Gentherapie“ (FAZ, 13. 10. 2010) oder zu „Gentherapie bei Parkinson zeigt Wirkung“ (Tagesspiegel, 02. 05. 2011) finden. Zumeist handelt es sich dabei um Beiträge, die über Fortschritte in der Grundlagenforschung oder vereinzelte geglückte Therapieversuche berichten. Diese Nachrichten können als Spiegel für die gegenwärtige Situation im Feld gelten: Nach den Rückschlägen der 1990er Jahre folgte eine Phase intensiver Erforschung von zell- und molekularbiologischen Grundlagen, die jetzt zunehmend in klinische Versuche münden. Das heißt, inzwischen haben sich, weitgehend unbeachtet von der Öffentlichkeit, neue Entwicklungen ergeben, die Gegenstand der vorliegenden Studie sind.

Der Band „Gentherapie in Deutschland“ liefert auch in seiner zweiten, aktualisierten Auflage eine umfassende Darstellung der Forschung der Gentherapie in Deutschland sowie eine interdisziplinäre Analyse unter Einbeziehung naturwissenschaftlicher und medizinischer Fakten, der juristischen Rahmenbedingungen, der ethisch relevanten Fragestellungen sowie der öffentlichen Wahrnehmung: Dem Buch vorangestellt sind die Kernaussagen und Handlungsempfehlungen der Mitglieder der Interdisziplinären Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften (Kapitel 1). Nach inhaltlicher und methodischer Einführung (Kapitel 2) beginnt die thematische Auseinandersetzung mit einer Reflexion über die Entwicklung des eigenen Feldes: Der aktuelle Status quo klinischer Gentransferstudien wird anschließend ebenso erörtert wie die gegenwärtige Grundlagenforschung vor allem hinsichtlich der Vektortechnologie; der medizinische Sachstand wird anhand von genetisch bedingten sowie onkologischen Erkrankungen nachvollzogen (Kapitel 3). Überlegungen zu einer intrauterinen Gentherapie ergänzen die Ausführungen zum wissenschaftlich-technischen Stand (Kapitel 4). Die Darstellung der derzeitigen, komplexen europäischen und nationalen Regularien und Verordnungen verdeutlicht die rechtliche Situation im Umgang mit

gentherapeutischer Forschung (Kapitel 5). Forschungsethische Implikationen (Kapitel 6) werden neben der potenziellen Anwendung eines Gentransfers im nichttherapeutischen Bereich (Kapitel 7) genauso diskutiert wie Fragen nach der Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der bundesdeutschen Bevölkerung (Kapitel 8). Im Anschluss werden die textlichen Ausführungen mithilfe von quantitativen Aussagen validiert (Kapitel 9); anhand von so genannten Indikatoren können so belastbare Zahlen zum Beispiel zum *Forschungsstandort Deutschland*, zur *Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen*, zur *Produktentwicklung* beziehungsweise dem *Transfer von Wissen in Produkte* sowie zur *öffentlichen Wahrnehmung und Bewertung* in standardisierten Datenblättern präsentiert werden.

Kapitel 2: Gentherapie in Deutschland, eine Einführung (Silke Domasch, Boris Fehse)

Die Grundidee des Bandes ist ein aktuelles Monitoring zum Thema Gentherapie in Deutschland; dafür arbeitet die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe „Gentechnologiebericht“ der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einem sozialwissenschaftlich-motivierten Ansatz. Mit der so genannten Problemfeld- und Indikatoren-Analyse geht der Versuch einher, systematisch zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen Stellung zu nehmen. Die methodische Erarbeitung und inhaltliche Definition von Problemfeldern ist ein erster Schritt zur adäquaten Beschreibung von einzelnen Themen der Gentechnologie. Problemfelder bezeichnen dabei bestimmte Aspekte, die entweder direkt und ausschließlich mit einem Themengebiet in Verbindung stehen oder nur mittelbar mit ihm verknüpft sind; mit ihnen können hoch komplexe und schwer zu fassende Themen- und Anwendungsfelder strukturiert aufgeschlüsselt werden, um ein umfassendes und langfristiges Monitoring – hier hinsichtlich gentherapeutischer Entwicklungen in Deutschland – zu ermöglichen.

Diese Strukturierung des Feldes spiegelt sich unmittelbar im Aufbau des Bandes wider; außerdem wird es anhand der definierten Problemfelder in einem zweiten Schritt möglich, mit Hilfe so genannter Indikatoren jedes Problemfeld konkret auszuleuchten. Indikatoren werden dabei als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist. Der Mehrwert derartiger Indikatoren besteht darin, dass an sich nicht quantifizierbare Aussagen, wie zum Beispiel solche über „Erfolg“ oder „Akzeptanz“, in Messdaten erfasst und objektivierbar gemacht werden können. Ein weiterer Vorzug derartiger Indikatoren liegt darin, dass sie – langfristig dokumentiert – Auskunft über Entwicklungen eines Feldes geben können.

Gentherapie versucht, Defekte des Erbmaterials eines Menschen zu korrigieren. Bei der *somatischen Gentherapie* werden genetische Defekte nur in den Körperzellen modifiziert; sie zielt darauf ab, diese Defekte auf der molekularen Ebene der DNA durch Einschleusung korrekter Gene oder Genabschnitte zu beseitigen, oder aber die Folgen der genetischen Defekte durch eingeschleuste Gene abzuschwächen, indem deren Produkte geschädigte („kranke“) Zellen, zum Beispiel Krebszellen, abtöten. Die Einschleusung erfolgt durch Vektoren („Genfähren“), das heißt durch im Labor konstruierte DNA-Moleküle, in die die gewünschte Erbinformation eingebaut wurde, und die meist von Viren abstammen. Sie kann in vivo erfolgen, das bedeutet im Gewebe der Patientinnen oder Patienten selbst, oder aber ex vivo, das heißt in zuvor entnommene eigene oder Spender-Zellen, die anschließend dem Patienten übertragen werden. Da hierfür auch adulte Stammzellen verwendet werden können, ist der Übergang zur Stammzelltherapie fließend.

Eindeutig abzugrenzen ist die somatische Gentherapie von der *Keimbahntherapie*: Erstere richtet sich auf Körperzellen eines Menschen, betrifft also nur diese; letztere verändert das Erbmaterial der Ei- oder Samenzellen (bzw. deren Vorläuferzellen) und wird daher an nachfolgende Generationen vererbt. Eine weitere Differenzierung wird hinsichtlich der Zielstellung eines Gentransfers nötig: Therapie oder Enhancement. Bei letzterem werden möglicherweise nicht pathologisch relevante Defekte korrigiert, sondern nichtkrankheitsrelevante Eigenschaften genetisch „verbessert“; dies kann sowohl für Anwendungen der somatischen als auch der Keimbahntherapie gelten.

In die vorliegende Untersuchung wurden unter anderem die regulatorisch auf die Genexpression und auf den Spleißprozess einwirkenden Vorgänge, wie zum Beispiel Demethylierungen und durch kleine RNA-Moleküle (siRNA) vermittelte Prozesse, nicht einbezogen. Letzteren wird zwar ebenfalls ein großes therapeutisches Potenzial zugeschrieben, doch handelt es sich hierbei nicht um Gentherapie im engeren Sinn. Dies gilt auch für die Vakzinierung (Impfung) mit gentechnisch veränderten Organismen.

Kapitel 3: Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen (Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred Schmidt, Christof von Kalle)

Betrachtet man die Entwicklung der Gentherapie über die letzten zwei Jahrzehnte, so muss festgestellt werden, dass die anfänglich hohen Erwartungen bezüglich der möglichen Marktreife erster gentherapeutischer Verfahren und abgeleiteter Arzneimittel bereits in den 1990er Jahren

sehr unrealistisch waren. Nach der initialen Begeisterung und den Rückschlägen Ende des 20. und Anfang des 21. Jahrhunderts befindet sich die Gentherapie derzeit in einer Phase der Konsolidierung und technologischen Optimierung. Dabei gelang es durch eine breit angelegte Forschung, sowohl Wirkprinzipien als auch die Ursachen von Nebenwirkungen des therapeutischen Gentransfers besser zu verstehen. Zugleich brachten die letzten Jahre wichtige Fortschritte in akzessorischen Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, molekularer Toxikologiesowie Applikations- oder verschiedener Bildgebungsverfahren.

Durch verstärkte Arbeit im präklinischen und translationalen Bereich wurden in mehreren Feldern signifikante Fortschritte erreicht: Bei einigen monokausalen, genetisch bedingten Krankheiten (insbesondere Immundefekten) konnte das lange ersehnte „proof of principle“ erreicht werden. Wichtige klinische Studien mit therapeutischem Effekt wurden dabei vor allem in Europa durchgeführt; sie lassen sich im Jahr 2011 wie folgt zusammenfassen:

- ▶ 17 von 20 behandelten pädiatrischen SCID-X1 Patientinnen und Patienten in Paris und London profitierten von der Therapie; weniger erfolgreich war die Therapie dagegen bei älteren Erkrankten. Dies brachte die wichtige Erkenntnis, dass die Therapie von Immundefekten möglichst früh erfolgen sollte.
- ▶ Neun von zehn ADA-SCID-Patientinnen und -Patienten in Mailand erreichten eine Immunrekonstitution. Auch die weltweiten Daten sind vielversprechend – bei zwei Dritteln der mehr als 30 behandelten Kinder konnte eine Immunrekonstitution erreicht werden. Dass die Ergebnisse in Italien so deutlich über dem internationalen Durchschnitt liegen, dürfte an der größeren Zahl transplanteder genkorrigierter Zellen liegen.
- ▶ Bei zwei an septischer Granulomatose leidenden Patienten in Frankfurt a. M. kam es zu einem durchgreifenden, jedoch transienten klinischen Effekt. In der CGD-Studie (Chronic Granulomatous Disease) funktionierte die Gentherapie monokausaler Erbkrankheiten erstmals bei erwachsenen Patienten. Allerdings traten bei beiden Patienten schwere, therapieasoziierte Komplikationen auf.
- ▶ In Hannover wurde ein therapeutischer Effekt bei neun von zehn behandelten Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom beobachtet. Allerdings wurde bei einem der Kinder in der Nachbeobachtung eine Leukämie diagnostiziert, die als Nebenwirkung der Gentherapie klassifiziert wurde.

Bezogen auf diese in Europa durchgeführten Studien lässt sich konstatieren, dass über 90 % der beteiligten, zumeist pädiatrischen Patientinnen und Patienten (39 von 42) von der Behandlung zumindest zeitweise profitierten; bei 27 der 32 (>80 %) besteht der therapeutische Nutzen fort (>5 Jahre seit Therapiebeginn). Bei einer Reihe beträgt die Nachbeobachtungszeit bereits mehr als zehn Jahre, sodass hier von einer langfristigen Heilung ausgegangen werden kann.

Allerdings traten auch schwere Nebenwirkungen auf – bisher sechs Patienten erkrankten an Leukämien, zwei an myelodysplastischen Syndromen. Zwei dieser Patienten verstarben, einer an schweren Infektionen nach der Rückkehr seiner Grundkrankheit (CGD), der andere an Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Auch wenn das Auftreten weiterer Leukämien bei erfolgreich Behandelten nicht ausgeschlossen werden kann, spricht die bisherige Bilanz deutlich für die Gentherapie. Dies gilt insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Patientinnen und Patienten eine lange Vorgeschichte erfolgloser Therapieversuche hinter sich hatten, eine sichere Therapiealternative nicht zur Verfügung stand und die Gesamtlebenserwartung je nach Grundkrankheit sehr begrenzt war.

Mit Ausnahme des ADA-SCID steht für die schweren Immundefizienzen nur die allogene Stammzelltransplantation als alternative kausale Therapieoption zur Verfügung. Für ADA-SCID-Patientinnen und -Patienten besteht die prinzipielle Möglichkeit einer Immunersatztherapie; diese führt bei der Mehrzahl zu einer Linderung der Krankheitssymptome, nicht jedoch zur Heilung. Die Überlebensrate unter ADA-Ersatz beträgt jedoch nur circa 66 %. Bei den genannten anderen Immundefizienzen wird versucht, das Infektionsrisiko durch umfassende Isolationsmaßnahmen sowie prophylaktische Antibiose zu verringern. Dies führt jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer zur Generierung multipler Resistenzen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation verringert. Für eine Stammzelltransplantation muss ein passender Spender gefunden werden. Dies gelingt leider nur bei circa einem Drittel, und auch in diesem Fall ist die allogene Blutstammzelltransplantation mit sehr schweren Nebenwirkungen und hohen Mortalitätsraten verbunden.

Die bisher bei der Behandlung von monogen bedingten Krankheiten beobachteten, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen ließen sich in fast allen Fällen auf eine Insertionsmutagenese zurückführen, das heißt auf die unerwünschte Beeinflussung (meist Aktivierung) von Genen in der Nachbarschaft der Vektorinsertion. Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle, dass die dort zum Einsatz gekommene Vektortechnologie in den 1990er Jahren entwickelt wurde, als das Risiko der Insertionsmutagenese als relativ gering eingeschätzt wurde. Seit Anfang der 2000er wird inten-

siv an der Verbesserung sowohl viraler als auch nicht-viraler Gentransfertechnologien geforscht. Wenn es gelingt, das Risiko der Insertionsmutagenese durch Entwicklung sicherheitsoptimierter Vektoren und Gentransferverfahren zu minimieren, dürfte die Gentherapie schon in wenigen Jahren die Therapie der Wahl für einige schwere Immundefekte darstellen.

Mit dem seit Beginn der 2000er Jahre wiederkehrenden Optimismus im Gentherapiefeld wurden auch die Aktivitäten auf vielen anderen Feldern verstärkt. Paradigmatisch hierfür stehen zwei sehr unterschiedliche Anwendungsgebiete – Tumorerkrankungen und Augenkrankheiten. In beiden Bereichen war eine Reihe von Aktivitäten nicht nur im Bereich der präklinischen und translationalen Forschung, sondern auch hinsichtlich der klinischen Umsetzung in Phase-I/II-Studien zu verzeichnen. Diese führten nicht zuletzt auf der Basis einer verbesserten Effizienz und Sicherheit des Gentransfers zu vergleichsweise großen Fortschritten, die sich in unmittelbaren klinischen Erfolgen widerspiegeln. Inwieweit sich die jüngsten Erfolge auch im großen Rahmen bestätigen lassen, werden zukünftige vergleichende Studien zeigen müssen.

Ebenfalls zu konstatieren ist, dass sich deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler insbesondere in den Bereichen Vektorentwicklung, Sicherheit des Gentransfers und molekularer Analyse genetisch modifizierter Zellen international führende Positionen erarbeitet haben. Bei der klinischen Anwendung der Gentherapie sind vor allem die Studien bei angeborenen Immundefekten und im Bereich der Immuntherapie von malignen Erkrankungen zu nennen. Aber auch in anderen Bereichen (Tumorthherapie, HIV) wurden bereits wichtige klinische Erfahrungen gesammelt. Im internationalen Maßstab steht Deutschland hinsichtlich der Anzahl zugelassener Gentherapiestudien an dritter Stelle hinter den USA und Großbritannien. Insbesondere bei den seltenen Erbkrankheiten wird in Zukunft die internationale Zusammenarbeit eine noch wichtigere Rolle spielen. Mehrere deutsche Gruppen waren an der Etablierung eines „Transatlantic Gene Therapy Consortiums“ beteiligt. Die internationale Vernetzung trägt dazu bei, den oft hohen Forschungsaufwand durch Spezialisierung einzelner Zentren besser zu fokussieren.

Fraglich bleibt weiterhin, ob das Feld nur auf der Basis der limitierten Mittel von öffentlichen Geldgebern in der Lage sein wird, die Entwicklung der Gentherapie bis hin zu klinischen Studien erfolgreich voranzubringen. Aktuell unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft einige Forschungsverbünde, die sich gentherapeutischen Fragestellungen widmen; hinzu kommen Sonderforschungsbereiche und Graduiertenkollegs, in denen gentherapeutische Projekte eingebettet sind. Vom Bundesministerium für Bildung und Forschung werden im Rahmen des Programms „Innovative Therapien“ unter anderem mehrere Gentherapieverbünde gefördert.

Auch im Rahmen der Gründeroffensive wurden gentherapeutische Ansätze unterstützt, zum Beispiel das auf die Behandlung von AIDS zielende Projekt „Entwicklung und Kommerzialisierung eines biotechnologischen Verfahrens zur Eradikation proviraler HIV-1 DNA aus Patientenzellen.“ Zudem spielen deutsche Teams auch in EU-geförderten Verbünden zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle (siehe Kapitel 9.2).

Solche Förderprogramme und andere Strukturmaßnahmen haben wesentlich dazu beigetragen, dass deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die oben angesprochene führende Rolle in mehreren Feldern der gentherapeutischen Forschung einnehmen konnten. Allerdings hängt das Feld hauptsächlich von Initiativkraft und Innovationen der akademischen Forschung ab; die Unterstützung von Seiten der Industrie ist in Deutschland nach wie vor marginal.

Kapitel 4: Intrauterine Gentherapie (Charles Coutelle)

Die intrauterine Gentherapie stellt eine besondere Form der somatischen Gentherapie dar. Sie zielt auf die präventive Behandlung schwerer, frühmanifestierender genetischer Erkrankungen, die zu einer erheblichen Einschränkung der postnatalen Lebensfähigkeit oder Lebensqualität führen. Sie ist momentan in einem rein experimentellen Stadium: Die ersten Überlegungen zur intrauterinen Gentherapie begannen Mitte der 1980er Jahre in den USA, aufbauend auf der Entwicklung intrauteriner chirurgischer Techniken zur Korrektur angeborener Fehlbildungen bei menschlichen Feten. Erste tierexperimentelle Gentransfer-Versuche wurden 1985 durch ex-vivo-Techniken an Schafen und Primaten durchgeführt. In den folgenden Jahren haben Gruppen in den USA und in England sehr systematisch an der Optimierung des in-utero-Gentransfers gearbeitet; dabei standen die Verbesserung der tierexperimentellen Techniken und der verwendeten Vektoren im Mittelpunkt.

In der fetalen Gentherapieforschung sind von den nicht-integrierenden, transienten Vektoren vor allem die adenoviralen Vektoren und in wenigen Fällen nichtvirale Vektoren für kurzfristige Fragestellungen erfolgreich eingesetzt worden. Längerfristige und vor allem kurative Erfolge sind besonders durch retrovirale Vektoren und seit wenigen Jahren auch durch Adeno-assoziierte Virus-Vektoren erzielt worden. Insbesondere sind die Maus und das Schaf umfangreich als Tiermodelle genutzt worden, und in jüngerer Zeit auch nicht-humane Primaten. Die Existenz von Tiermodellen genetischer Erkrankungen des Menschen hat es ermöglicht, erste „proof of principle“-Nachweise der therapeutischen Wirksamkeit einer intrauterinen Gentherapie zu führen. Bisher sind diese Nachweise nur in Nagern erbracht worden, aber die

Entwicklung transgener Krankheitsmodelle an größeren Tieren wird sicher auch bald in-utero-Gentherapie-Experimente in anderen Spezies ermöglichen. Diese unabhängigen Gentherapie-Studien in Tiermodellen verschiedener Erkrankungen und mit unterschiedlichen Genen und Vektoren verdeutlichen, dass durch pränatalen Gentransfer eine phänotypische Korrektur erreicht und die verheerenden und früh einsetzenden Auswirkungen genetischer Krankheiten reduziert oder vermindert werden können.

Insgesamt hat die in-utero-Gentherapie-Forschung der vergangenen fast 20 Jahre zu folgenden wesentlichen Erkenntnissen geführt:

- ▶ Gentransfer in utero ermöglicht eine sehr effektive und permanente Expression von (therapeutischen) Fremdproteinen in krankheitsrelevanten Geweben;
- ▶ sie kann Toleranz gegenüber dem (therapeutischen) Fremdprotein bewirken und
- ▶ den Gentransfer in Stammzellen sowie die klonale Expansion in deren Tochterzellen erreichen.
- ▶ Erste experimentelle Nachweise für eine lebenslange, kurative intrauterine Gentherapie sind an Mausmodellen schwerer genetischer Erkrankungen erbracht worden.
- ▶ Klinisch erprobte minimal-invasive Technologien der Human-Fetalmedizin könnten potenziell zur erfolgreichen intrauterinen Genapplikation beim menschlichen Fetus genutzt werden.

Rein technisch betrachtet sind also die Voraussetzungen für einen klinischen Einsatz der intrauterinen Gentherapie mit guten Erfolgsaussichten für ausgewählte Erkrankungen, wie zum Beispiel die Hämophilien, durchaus gegeben. Dass bisher jedoch klinische Anwendungen weder erfolgt noch geplant sind, liegt im Wesentlichen an der noch erforderlichen experimentellen Abklärung und Bewertung der bekannten und möglichen Risiken dieser potenziellen Therapieoption. Im Vordergrund dieser Erörterungen stehen vor allem die Fragen, ob der intrauterine Gentransfer Störungen in der normalen fetalen Entwicklung hervorrufen könnte, ob er ein erhöhtes Risiko zur Keimbahntransmission der genetischen Veränderung in sich birgt und ob er Genotoxizität und/oder Onkogenese hervorrufen kann. Vorausgesetzt, die erwähnten Risiken können weitgehend objektiviert und vermindert werden, würde eine intrauterine Gentherapie aus heutiger Sicht vor allem bei schweren, lebensbedrohlichen, monogen bedingten Erkrankungen, für die keine kurative postnatale Therapie existiert, indiziert sein. Der genetische Status des Fetus sollte durch pränatale DNA-Diagnose gesichert sein und die beabsichtigte Gentherapie, entsprechend unseren gegenwärtigen unvollkommenen Möglichkeiten, keine Feinregulation der Genexpression erfordern. Frühmanifestierende Speicherkrankheiten mit neurologi-

scher Beteiligung wie beispielsweise die Mucopolysaccharidose Gaucher oder die Sphingomyelose Tay Sachs sind denkbare Erkrankungen, die für eine in-utero-Gentherapie in Frage kommen.

Für die zukünftige Entwicklung und den potenziellen Einsatz einer intrauterinen Gentherapie ist es besonders wichtig, auf die Einhaltung besonders hoher ethischer Standards zur Sicherung der autonomen Entscheidung der werdenden Mutter beziehungsweise Eltern zu achten. Es ist notwendig sicherzustellen, dass diese Entscheidung auf voller Kenntnis der potenziellen Risiken und erhofften Vorteile der verschiedenen Optionen beruht, und dass das dafür notwendige Wissen rechtzeitig vermittelt und in vollem Maße verstanden wird. Weiterhin muss garantiert sein, dass die Schwangere jederzeit von ihrer Entscheidung für eine fetale Gentherapie zurücktreten kann. In klinischer Hinsicht werden vor allem die Entwicklung und Effektivität anderer postnatal anwendbarer Therapieformen wie neue medikamentöse Verfahren, Zelltherapie oder postnatale Gentherapie eine wesentliche Rolle spielen.

Kapitel 5: Rechtliche Aspekte (Bijan Fateh-Moghadam)

Die Definition und den Geltungsbereich für Gentherapeutika liefert das europäische Arzneimittelrecht. Nach einer Verordnung der Europäischen Gemeinschaft sind Gentherapeutika Arzneimittel für neuartige Therapien (EG Verordnung 1394/2007). Hinsichtlich der Legaldefinition verweist die Verordnung auf den Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG: Ein Gentherapeutikum ist ein biologisches Arzneimittel, das folgende Merkmale aufweist: a) Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen. b) Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.

Die rechtliche Zulässigkeit klinischer Prüfungen von Gentherapeutika basiert wesentlich auf einer konkreten Kosten-Nutzen-Abwägung. Aus rechtsgutorientierter Perspektive werden für eine somatische Gentherapie folgende Risiken in Betracht gezogen:

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der beteiligten Patientinnen und Patienten – hinsichtlich Irreversibilität beziehungsweise spezifischer Nutzen-Risiko-Beurteilung,
- ▶ unmittelbare Risiken für Dritte und für die Umwelt – hinsichtlich von Freisetzungsrissen oder der Möglichkeit der Übertragung pathogener Viren auf Dritte,

- mittelbare „moralische“ Risiken – hinsichtlich eines möglichen Dammbbruchs in Richtung Keimbahntherapie beziehungsweise Enhancement.

Die laufende Neubewertung der grundlegenden Probleme und Risiken der Gentherapieversuche ist von zentraler Bedeutung für die konkrete Kosten-Nutzen-Abwägung als wesentliche Voraussetzung der rechtlichen Zulässigkeit der klinischen Prüfung von Gentherapeutika.

Für die normative Bewertung der somatischen Gentherapie werden im Rahmen der Forschung am Menschen eine Reihe von informellen beziehungsweise nur mittelbar rechtsverbindlichen Vorgaben für den Schutz von Patientinnen und Patienten relevant. Im internationalen Kontext ist hier die Deklaration von Helsinki – in der Fassung vom Oktober 2000 – sowie die so genannte Bioethik-Konvention, respektive das Zusatzprotokoll über biomedizinische Forschung zu nennen. National spielen vor allem das Ärztliche Berufsrecht und die Richtlinien der Bundesärztekammer zum Gentransfer in menschliche Körperzellen eine Rolle. Solche informellen Vorgaben werden durch unmittelbar rechtsverbindliche Regelungen ergänzt: Auf nationaler Ebene sind dabei das Embryonenschutzgesetz, das Gentechnikgesetz, das Arzneimittelgesetz, die Verordnung über die Anwendung der guten wissenschaftlichen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Prüfung am Menschen sowie das Kernstrafrecht des Strafgesetzbuches zu nennen. In der Europäischen Union und damit in der Bundesrepublik Deutschland geltendes Recht ist zudem die Verordnung über Arzneimittel für neuartige Therapien EG 1394/2007.

Rechtlich anders ist die somatische Gentherapie *an Ungeborenen* zu bewerten: Hier ist zunächst zwischen einer theoretisch denkbaren Präimplantationstherapie und einer etwas naheliegenderen Pränatalgentherapie zu unterscheiden. Erstere setzt die Zulässigkeit einer Präimplantationsdiagnostik in vitro voraus, die derzeit gerade von Seiten des Gesetzgebers diskutiert wird; außerdem wäre der Eingriff voraussichtlich nicht auf somatische Zellen begrenzbare und hätte folglich Auswirkungen auf die Keimbahn. Eine pränatale gentherapeutische Behandlung eines Fetus, das heißt eine Therapie in utero, tangiert straf- und arzneimittelrechtliche Paragrafen. Da diese aber für den konkreten Fall einer Pränataltherapie nicht passen, bedürfte es im Falle einer klinischen Anwendung einer gesonderten rechtlichen Regelung. Davon zu unterscheiden sind gentechnische *Eingriffe in die menschliche Keimbahn*, das heißt zielgerichtete Eingriffe in Zellen der Keimbahn; diese verbietet § 5 des Embryonenschutzgesetzes.

Kapitel 6: Forschungsethische Aspekte der Gentherapie (Michael Fuchs)

Für eine reflektierte Bewertung von gezielten Eingriffen in das menschliche Genom bedurfte es einer Differenzierung zwischen legitim und illegitim. Nur so konnte und kann den Besorgnissen Rechnung getragen werden, dass genetisches Wissen beim Menschen in züchterischer Absicht angewandt werden könnte. Hierzu wurden zwei Unterscheidungen entwickelt: die zwischen Eingriffen in die Keimbahn und somatischen Interventionen sowie die zwischen Krankheits-therapie und Verbesserung (Enhancement). Diese Differenzierung ermöglichte einen Konsens darüber, dass der *therapeutische, somatische* Eingriff als prinzipiell ethisch legitim gelten kann – getragen durch die Annahme, dass die somatische Gentherapie auch in ethischer Hinsicht als eine Erweiterung des vorhandenen therapeutischen Spektrums angesehen werden muss.

Dennoch lassen sich besondere ethische Probleme der somatischen Gentherapie konstatieren – „besonders“ aber nicht im Sinne von „exklusiv“, sondern im Sinne von „signifikant“ verstanden: Zu solchen signifikanten, aber nicht exklusiven Merkmalen lässt sich der Hinweis zählen, dass die somatische Gentherapie ein technisch besonders kompliziertes und mit Unsicherheiten verbundenes Verfahren ist, dessen Implementierung das Zusammenwirken vieler Institutionen und Personen verlangt. Außerdem kann die Gentherapie in vielen Varianten im Unterschied zu vielen, wenngleich nicht allen konventionellen Therapieverfahren irreversibel sein. Wie für andere Therapieoptionen gilt auch für die somatische Gentherapie eine Abwägung zwischen therapeutischem Nutzen und potenziellen medizinischen Risiken. Zentral für die ethische Bewertung einer somatischen Gentherapie werden dann vor allem Fragen wie: Wann ist es angesichts der Erwartung zukünftig erhöhter Sicherheitsstandards moralisch vertretbar, mit klinischen Versuchen zu beginnen? Wann müssen Studien unterbrochen oder wiederbegonnen werden? Mit welchen Teilnehmenden? Welche Schwere der Krankheit rechtfertigt den risikobehafteten Eingriff? Was sind die therapeutischen Alternativen?

Für solche komplexen Entscheidungssituationen gelten einige ethische Richtlinien grundsätzlich: Ethisch akzeptabel sind Gentherapieanwendungen vorerst nur bei sehr schweren oder bei lebensbedrohenden Krankheiten, die mit anderen Methoden nicht therapierbar sind. Erste ethische Voraussetzung ist die informierte Zustimmung der Patientinnen und Patienten beziehungsweise bei Kindern und nicht zustimmungsfähigen Personen die Zustimmung der Eltern oder des Vormundes. Die Zustimmung hängt ganz überwiegend von der Einstellung und Erwartung des behandelnden Personals ab sowie von den Informationen, die diesem zur Verfügung stehen und die es an die Patientinnen und Patienten weitergibt. Im Vordergrund muss

jeweils der Individualnutzen stehen; aber auch der Erkenntnisgewinn für zukünftige Behandlungen muss in die ethische Bilanz einbezogen werden. Eine Grenze zieht hier das ethische Gebot, den Menschen nicht zu instrumentalisieren. Für die Etablierung und Einhaltung solcher forschungsethischer Prinzipien waren und sind entsprechende Ethikkommissionen eingerichtet; daneben muss – wie bei anderen klinischen Studien auch – ein hohes Niveau guter wissenschaftlicher und klinischer Praxis gewährleistet sein.

Angesichts des rechtlichen Verbotes der Keimbahnintervention, das nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz, sondern auch in vielen anderen Ländern verankert ist, mag die Bandbreite der ethischen Positionen zu diesem Punkt zunächst überraschen: Die Keimbahnintervention gilt vielen Autorinnen und Autoren als verboten, anderen dagegen als erlaubt und schließlich begegnet auch die Überzeugung, dass der Eingriff in die Keimbahn unter bestimmten Bedingungen sogar geboten sei. Die ethischen Argumente für die Ablehnung sind die unüberschaubare Risikosituation, das Dambruchargument und das Verbot der Instrumentalisierung des Menschen. Dagegen beziehen sich die Befürworter auf das Gebot, schwer Kranken zu helfen und dem Wohl der Menschheit zu dienen; sie begründen dies unter anderem mit der Pflicht zur Schadensvermeidung.

Im Gegensatz dazu rückt die Diskussion über eine mögliche Keimbahntransmission, als *nichtintendierter* Effekt etwa einer somatischen Gentherapie, erst langsam in den Fokus. Diese Überlegungen sind aber aus ethischer Perspektive notwendig, da die Möglichkeit dieser Transmission weiterhin nicht auszuschließen ist und durch höhere therapeutische Dosen und frühere Intervention wahrscheinlicher wird. Geht man davon aus, dass in die ethische Beurteilung sowohl Handlungsfolgen als auch die Intention einzubeziehen sind, dann können primär intendierte Folgen anders gewichtet werden als Folgen, die als unabwendbare Nebenwirkung einer moralisch positiv zu wertenden Handlung hingenommen werden. Allerdings könnten nicht-intendierte Folgen ein höheres Schädigungspotenzial für nachfolgende Generationen aufweisen als die bewusste Korrektur von Keimbahnzellen.

Kapitel 7: Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement (Christian Lenk)

Zweifelsohne besteht im Bereich genetischer Eingriffe eine generelle Ambivalenz zwischen therapeutischen und nichttherapeutischen Eingriffen. Diese Ambivalenz besteht nicht nur in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit, sondern lässt sich auch mit Aussagen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem Feld sowie konkreten Forschungsansätzen im Bereich genetischen

schen Enhancements belegen. Darüber hinaus besitzt die Genetik offensichtlich ein „utopisches Potenzial“, welches immer wieder zum Nachdenken über Menschheitsfragen anregt. Während man sich in der Medizinethik regelmäßig die Frage stellt, ob ein Eingriff am Menschen zu therapeutischen Zwecken überhaupt erfolgen darf, wird dieses Problem in Bezug auf die Gentherapie häufig als zu minimierendes Sicherheitsrisiko betrachtet.

Die Überlegungen zu genetischem Enhancement, jedenfalls wenn sie nicht in einer Grauzone wie zum Beispiel genetisches Doping erfolgen, sind zum jetzigen Zeitpunkt unrealistisch. Wenn man sich fragen muss, ob ein genetischer Eingriff zu therapeutischen Zwecken unter Risikogesichtspunkten rechtfertigbar ist, so wird damit zugleich deutlich, dass ein vergleichbarer Eingriff zu nichttherapeutischen Zwecken noch wesentlich problematischer wäre.

Zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt spricht vieles dafür, die bisher unternommene Einteilung in Therapie und Enhancement beizubehalten, auch wenn sie im Einzelfall für eine genauere Beurteilung konkretisiert werden muss. Die Betrachtung konkreter Ansatzpunkte für ein genetisches Enhancement zeigt aber, dass die ethische Debatte über die nichttherapeutische Anwendung gentechnischer Verfahren sich in der Zukunft an solchen Ansätzen orientieren kann. Damit wird eine sukzessive Herausarbeitung einzelner Problemlagen möglich, die einen ethisch und rechtlich vertretbaren Umgang mit dem Phänomen Enhancement und den weitgehenden Schutz möglicher Zielgruppen vor Enhancement-Eingriffen erlauben.

Kapitel 8: Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie (Jürgen Hampel)

Die Gentherapie ist derzeit, anders als etwa gentechnisch veränderte Lebensmittel, kein die Massen bewegendes Thema. Die Bewertung der Gentherapie in der Öffentlichkeit kann derzeit als moderat positiv gesehen werden; die Zustimmung zur Gentherapie ist aber in den letzten Jahren wieder gesunken, wobei vor allem die unbedingte Akzeptanz der Gentherapie drastisch abgenommen hat. Das ist eine Entwicklung, die in Deutschland wesentlich stärker ausgeprägt ist als in Europa. Dass gleichzeitig die bedingte Akzeptanz zugenommen hat, ohne die Verluste der Zustimmung ganz ausgleichen zu können, verweist auf eine größere Skepsis einerseits, andererseits kann dies als Hinweis auf den Wunsch interpretiert werden, die Entwicklung auch in diesem Bereich der Medizin gesellschaftlich zu kontrollieren. Auch bei anderen Anwendungen der Gentechnik zeigt sich, dass der Wunsch zugenommen hat, die Entwicklung neuer Technologien und ihrer Anwendungen nicht nur den Marktkräften zu überlassen.

Gegenüber anderen Anwendungen der Gentechnik gibt es bei der Gentherapie einige markante Unterschiede: Bei den Einstellungen zur Gentherapie finden wir weniger polarisierte als ambivalente Einstellungen. Vom Nutzen, ethischer Akzeptabilität und der Risikofreiheit der Gentherapie sind weite Teile der Öffentlichkeit nicht überzeugt, ohne dass wir auf der anderen Seite eine verbreitete Ablehnung finden. Nutzenwahrnehmung, ethische Bewertung und Unterstützung der Gentherapie hängen dabei so eng zusammen, dass wir hier in aller Regel konsistente Urteile finden. Anders sieht es bei der Risikowahrnehmung aus, die nicht automatisch zur Ablehnung führt – im Gegenteil, bei einem großen Teil der Befürworter handelt es sich um risikotolerante Befürworterinnen und Befürworter, die zwar die Risiken der Gentechnik sehen, aber dennoch diese Anwendung der Gentechnik unterstützen, da sie sie von Nutzen für die Gesellschaft und ethisch für akzeptabel halten.

Wie bei vielen Anwendungen der Gentechnik finden wir auch bei der Gentherapie positivere Einstellungen bei Männern als bei Frauen und bei Jüngeren als bei Älteren, wobei sich hier vor allem die jüngsten und die ältesten Alterskohorten voneinander abheben. Im Unterschied zu anderen Anwendungen der Gentechnik führt aber mehr Wissen nicht zu einer Polarisierung der Einstellung, sondern auch zu insgesamt positiveren Einstellungen. Wenn auch die öffentliche Meinung zur Gentherapie geteilt ist und sich Zustimmung und Ablehnung die Waage halten, kann dennoch davon ausgegangen werden, dass Gentherapie nicht vordringlich zum Thema öffentlicher Auseinandersetzungen wird, nicht zuletzt weil die Bereitschaft der Befürworterinnen und Befürworter der Gentherapie, sich in der gesellschaftlichen Diskussion aktiv zu beteiligen, größer ist als die Bereitschaft der Gegner. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass die Befürworter der Gentherapie und diejenigen, die mit der Regulierung der Gentherapie zufrieden sind, ein größeres Wissensniveau haben als diejenigen, die ablehnende Urteile zur Gentherapie und ihrer Regulierung äußern und dass emotionale Involviertheit in Fragen der Gentechnik eher mit einer Unterstützung der Gentherapie einhergeht.

Dass für die Kritiker der Gentherapie eher moralische Gründe entscheidend sind, während Befürworterinnen und Befürworter eher wissenschaftliche Kriterien als ausschlaggebend erachten, hat erhebliche Auswirkungen auf die gesellschaftliche Kommunikation über die Gentherapie, die auch ethische Fragen einzubeziehen hat, wenn sie für alle Gruppen urteilsrelevant sein soll. Dies ist umso relevanter, als die Bedeutung ethischer und moralischer Gesichtspunkte als zentrales Urteilkriterium vor allem in Deutschland an Bedeutung zugenommen zu haben scheint. Wenn auch die Analysen darauf hinweisen, dass eher nicht damit zu rechnen ist, dass

die Gentherapie mit ähnlichen Akzeptanzproblemen wie die Grüne Gentechnik zu rechnen hat, ist aber zu bedenken, dass es sich hier um eine Momentaufnahme handelt, die sich – etwa nach drastisch fehlgeschlagenen Anwendungen – sehr schnell wieder ändern kann.

Kapitel 9: Daten zu ausgewählten Indikatoren (Silke Domasch, Angela Osterheider)

Die besondere Aufgabe des Gentechnologieberichts und seiner Themenbände besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich Interessierten aufzuschließen. Während das gesamte Feld „Gentherapie in Deutschland“ mittels verschiedener Problemfelder beschrieben werden kann, können einzelne Problemfelder ihrerseits mit Hilfe so genannter Indikatoren konkret ausgeleuchtet werden. Indikatoren werden dabei als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist. Da die zu beschreibenden Sachverhalte sehr heterogen sind, gilt es stets, so genannte Systeme von Indikatoren zu ermitteln, die dann in einen kohärenten Bezugsrahmen – hier jeweils Problemfelder – eingebunden werden (siehe Kapitel 2.2).

Nicht zwangsweise sind für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar. Für die Beschreibung von „Gentherapie in Deutschland“ erweisen sich insbesondere die thematisch zusammenhängenden Problemfelder *Forschungsstandort Deutschland* und *Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte* sowie *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen* und *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* als geeignet, um anhand verfügbaren Datenmaterials einen Einblick in die Entwicklung der Gentherapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die *Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* geben. Diese Teilbereiche werden mittels standardisierter Datenblätter präsentiert; ein Großteil der aufbereiteten Daten kann dabei als Fortschreibung der seit 2008 veröffentlichten Zahlen gesehen werden.

In der Zusammenschau der Daten ergibt sich für Deutschland (zum Teil im weltweiten und/oder europäischen Vergleich) folgendes Bild: Die *Akzeptanz und Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* kann derzeit als moderat positiv gesehen werden. Der Grad der Unterstützung der Gentherapie ist in Deutschland ähnlich zu bewerten wie in Europa; dies gilt vor allem hinsichtlich der Zustimmungsraten. Interessanterweise ist lediglich der Grad der Ablehnung in Deutschland in dem Maße höher, als in Europa die Zahl der Unentschlossenen höher ist. In Abhängigkeit vom Regulierungskontext ergibt sich im Jahresvergleich für die bundesdeutsche

Bevölkerung das Bild, dass zunehmend eine strenge Regulierung für die Zustimmung zu dieser medizinischen Option relevant wird.

Der *Forschungsstandort Deutschland* lässt sich folgendermaßen charakterisieren:

- ▶ Die Zahl der Publikationen in Deutschland ist gestiegen; im europäischen Vergleich ist ihr Anteil auf einem konstanten Niveau.
- ▶ Sowohl die Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie tätigen Firmen als auch der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen hat in den letzten Jahren zugenommen.
- ▶ Deutsche Forschergruppen spielen auch in von der EU geförderten Projekten zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle.
- ▶ Die Anzahl der weltweit durchgeführten Gentransferstudien liegt derzeit bei circa 1700.
- ▶ In Bezug auf die Indikationen liegt der Schwerpunkt sowohl in deutschen wie internationalen Studien nachweislich auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen. Während sich circa zwei Drittel der Studien mit Neubildungen beschäftigen, werden die Infektions-, monogen bedingte oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich weniger erforscht.
- ▶ Bei dem Großteil der Studien handelt es sich um Phase-I-Studien; in Phase III beziehungsweise Phase IV sind sehr wenige bis keine Studien.
- ▶ Als so genannte Genfähren werden vor allem Adenoviren eingesetzt, gefolgt von Retroviren und nackter DNA.
- ▶ Die Anzahl der Patentanmeldungen mit deutscher Beteiligung ist in den Jahren 2006 bis 2008 leicht rückläufig. Auf konstantem Niveau hingegen blieben die Anträge auf klinischen Prüfungen im Bereich der Gentransferarzneimittel.

Da einige Problemfelder eng miteinander verwoben sind, können einzelne Indikatoren zur Beschreibung mehrerer Problemfelder herangezogen werden. Die *Realisierung wissenschaftlicher* sowie *medizinischer Zielsetzungen* lassen sich vielfach über die eben gemachten Aussagen beschreiben. Für die *Produktentwicklung* beziehungsweise den *Transfer von Wissen in Produkte* sind neben den Entwicklungen auf dem Gebiet der Vektorherstellung – unter den europäischen kommerziellen und nichtkommerziellen Anbietern sind (nur) zwei deutsche, kommerzielle Firmen zu finden – die Angaben zu klinischen Studien relevant. Des Weiteren charakterisieren Daten zu den Anträgen auf klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln, auf dem Gebiet tätige Firmen sowie Patentanmeldungen (siehe *Forschungsstandort Deutschland*) dieses Problemfeld.

1. Kernaussagen und Handlungsempfehlungen

Technologieentwicklung und -anwendung

Das Humangenomprojekt hat das Wissen um die Bedeutung verschiedener Gene für die Krankheitsentstehung grundlegend revolutioniert. Ein ähnlich bedeutsamer Fortschritt wird für die nächsten Jahre von den Ergebnissen der derzeit laufenden Krebsgenomprojekte (u. a. des International Cancer Genome Consortiums) erwartet. Die verbesserte Kenntnis der Krankheitsrelevanz einzelner Gene stellt eine grundlegende Voraussetzung für den zielgenaueren Einsatz von Gentherapien dar. Entscheidend für deren Erfolg bleibt jedoch die Beseitigung aktuell noch bestehender technischer Schwierigkeiten bei ihrer Umsetzung.

Nach den Rückschlägen Ende der 1990er Jahre befindet sich die Forschung zur somatischen (auf Körperzellen bezogene) Gentherapie seit einigen Jahren in einer Phase der Konsolidierung. Die präklinische Forschung konzentriert sich vor allem auf die Entwicklung effizienterer und sichererer Verfahren und Vektoren (sog. Genfähren) für den Gentransfer. Dabei erzielte Fortschritte stimulieren nicht nur die klinische Anwendung, sondern auch die molekular- und zellbiologische Grundlagenforschung. Von Bedeutung für die Zukunft der Gentherapie werden außerdem Fortschritte in flankierenden Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, verschiedener Bildgebungsverfahren sowie Entwicklungen in der molekularen Toxikologie sein.

Durch die Optimierung der zugrunde liegenden Technologien wie auch der klinischen Protokolle gelangen in den letzten Jahren wichtige Durchbrüche bei der Behandlung monokausaler Erbkrankheiten, insbesondere bei schweren angeborenen Immundefizienzen. Bei einigen dieser Krankheiten zeichnet sich ab, dass sich gentherapeutische Verfahren in naher Zukunft zu Standardtherapien entwickeln werden. Im Bereich der Tumorthherapie ist dagegen nicht davon auszugehen, dass in absehbarer Zeit gentherapeutische Behandlungsansätze allein traditionelle Therapieverfahren wie Operation, Chemo- und Radiotherapie ersetzen werden können. Hingegen scheint die Kombination von gentherapeutischen mit anderen experimentellen (z. B. Im-

muntherapien) oder etablierten konventionellen Therapien ein sinnvoller und zukunftsweisender Weg zu sein.

Insgesamt wird sich die somatische Gentherapie bis auf weiteres auf wenige Anwendungsgebiete konzentrieren, die neben den monogen bedingten Krankheiten vor allem onkologische, kardiovaskuläre sowie Infektionskrankheiten (vor allem AIDS) umfassen. Aufwand, Risiken und Nutzen von Gentherapieansätzen müssen auch in Zukunft ständig mit klassischen wie auch anderen innovativen Therapien verglichen werden, wobei für die Gentherapie analoge Maßstäbe angelegt werden sollten.

Enhancement-Anwendungen und Keimbahntherapie

Nichttherapeutische Eingriffe in das menschliche Genom (sog. genetisches Enhancement) sind derzeit vor allem im Zusammenhang mit Gendoping Gegenstand der Diskussion. Die im Einzelfall schwierige Abgrenzung von Therapie und Enhancement beziehungsweise Doping im Kontext gentherapeutischer Verfahren verlangt eine Intensivierung der ethischen Reflexion. Allein schon wegen der unübersehbaren und derzeit unkontrollierbaren Risiken müssen Gendoping und andere Versuche zum genetischen Enhancement verboten werden.

Die Keimbahntherapie ist von § 5 Abs. 1 Embryonenschutzgesetz verboten. Der Gesetzgeber hat sein Verbot mit den irreversiblen Folgen der in der Experimentierphase zu erwartenden Folgen begründet. In der Tat ist bei gegenwärtigem Erkenntnisstand nicht sicherzustellen, dass die Integration und Expression der ausgetauschten oder veränderten DNA-Sequenz nur am gewünschten Ort des Genoms stattfindet.

Öffentliche und private Forschungsförderung

Zentraleuropa (Großbritannien, Niederlande, Belgien, Frankreich, Italien, Deutschland und Schweden) hat sich derzeit in einigen klinischen und präklinischen Bereichen einen Entwicklungsvorsprung vor den USA erarbeitet. In Deutschland hat die Forschungspolitik der Deutschen Forschungsgemeinschaft und des Bundesministeriums für Bildung und Forschung zusammen mit den vernetzungsfördernden Anstrengungen der EU hierzu wesentlich beigetragen.

Die Forschung zur somatischen Gentherapie in Deutschland ist international konkurrenzfähig. Das derzeit hohe Niveau kann jedoch nur gesichert werden, wenn weiterhin ausreichend Mittel für die Forschung zur Verfügung gestellt werden. Auch wenn es erste Anzeichen dafür gibt, dass international agierende große Pharmakonzerne wieder damit beginnen, sich im Bereich

der Gentherapie zu engagieren, bleibt die öffentliche Förderung auf absehbare Zeit dringend erforderlich und sollte möglichst ausgebaut werden. Insbesondere die Durchführung translationaler und früher klinischer Studien muss weiterhin von der öffentlichen Hand finanziert werden, da sich bisher kaum private Investoren in diesen Bereichen engagieren. Andernfalls droht Deutschland der sukzessive Verlust von Know-how und Infrastruktur, die für klinische Studien sowie für die Entwicklung von Produkten und Verfahren im Kontext der Gentherapie notwendig sind.

Bernd Müller-Röber, Ferdinand Hucho, Nediljko Budisa, Boris Fehse, Jürgen Hampel, Kristian Köchy, Jens Reich, Hans-Jörg Rheinberger, Hans-Hilger Ropers, Jochen Taupitz, Jörn Walter

2. Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung

Ende der 1970er Jahre zeichnete sich ab, dass die Option einer Gentherapie mehr als eine Wunschvorstellung sein könnte. Die Techniken des Gentransfers und der DNA-Rekombination waren etabliert; es war grundsätzlich möglich geworden, neues genetisches Material und die darin kodierte Information in das Genom von lebenden Zellen einzuschleusen und dort zur Expression zu bringen. Die Vorstellung, Krankheiten, die durch Mutationen im Genom ausgelöst werden, könnten dadurch behandelt werden, dass man defekte Gene korrigierte oder ersetzte, beflügelte Wissenschaft wie Betroffene gleichermaßen. Mit einer solchen Behandlung hätte man eine kausale, an der Ursache ansetzende Therapie für viele Krankheiten, die man bisher nur symptomatisch oder palliativ angehen konnte. Der Genetiker und Nobelpreisträger David Baltimore hoffte 1978 auf einen „Triumph der Medizin“ und rechnete mit ersten Therapieversuchen innerhalb der nächsten fünf Jahre (Baltimore, 1978).

Experimente, in denen erfolgreich funktionale Gene in Zellkulturen oder in Tiermodelle für menschliche Krankheiten übertragen wurden, bestärkten die Hoffnung auf Einsatz der Gentherapie: Schon 1979 gelang es, einen genetischen Defekt in Mauszellen durch die Injektion von intakten Genkopien zu korrigieren (Anderson et al., 1980). Der darauf begründete Optimismus ging so weit, dass ein US-Forscher bereits 1980 den Versuch unternahm, zwei Patienten mit einem Gendefekt, der zu defekten roten Blutkörperchen führt, durch Gentherapie zu behandeln (siehe auch Kapitel 3.1). Dieses Experiment erfolgte ohne jede Zulassung, gegen ausdrückliche rechtliche Bestimmungen und war angesichts der dünnen Datenlage auch wissenschaftlich sehr fragwürdig. Tatsächlich gelang es erst 1984, einen Gendefekt in menschlichen Zelllinien des Blutsystems im Labormaßstab zu korrigieren. In diesem Fall fehlte den Zellen das Gen für das Enzym Hypoxanthin-Guanin-Phosphoribosyltransferase (HRPT); dieser Fehler führt beim Menschen zu schwerwiegenden Stoffwechselstörungen, an denen die Betroffenen in der Regel schon im frühen Kindesalter sterben (Lesch-Nyhan-Syndrom). Gentherapie erschien aber schon damals nicht nur als mögliche Option für die überwiegend sehr seltenen, monogen

bedingten (erblichen) Krankheiten, sondern auch für die weitverbreiteten Tumorerkrankungen. Bösartige Tumoren beruhen auf Entgleisungen des Zellwachstums, die häufig durch Mutationen im Genom von Körperzellen ausgelöst werden; sie sind dann gleichsam „erworbene“ genetisch bedingte Krankheiten. Im Tierversuch wurden spektakuläre Erfolge bei Versuchen erzielt, neue Erbinformationen in Krebszellen einzuführen, die deren Bauplan so veränderten, dass sie abstarben oder durch das Immunsystem besser erkannt und bekämpft werden konnten.

Solche Ergebnisse erregten Aufmerksamkeit auch außerhalb der Wissenschaft. Sie veranlassten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bisweilen zu gewagten Prognosen über die baldige Verfügbarkeit einer Gentherapie am Menschen. Solche Aussagen finden sich zwar so gut wie nie in den Originalarbeiten der Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler; in diesen wurde eher vor zu optimistischen Erwartungen gewarnt und auf die ungelösten Probleme verwiesen, die einer Anwendung am Menschen noch entgegenstehen. Doch nicht diese vorsichtigen Töne, sondern die ungedeckten Versprechungen prägten das Bild, das in der Öffentlichkeit von der Gentherapie gemalt wurde. Entsprechend war die Desillusionierung vorprogrammiert, als die erwarteten Erfolge ausblieben. Über 500 klinische Studien, mit denen in den 1990ern weltweit die Anwendung der Gentherapie am Menschen erprobt wurde, verliefen enttäuschend.¹ French Anderson, einer der Pioniere der Gentherapie, stellt am Ende der 1990er resigniert fest, „dass auf der klinischen Ebene nichts wirklich funktioniert“ (zitiert nach Thompson, 2000).

Die Befürchtung, der Weg zur Gentherapie könnte sich in medizinischer Hinsicht als Sackgasse erweisen, verstärkte sich, als es im Jahre 1999 in den USA bei einer klinischen Prüfung zu einem tödlichen Zwischenfall kam, der in dramatischer Weise die möglichen Risiken verdeutlichte: Am 17.09.1999 starb der 18-jährige Jesse Gelsinger, vier Tage nachdem ihm in einer Studie der Arbeitsgruppe um James Wilson an der University of Pennsylvania Adenoviren in die Leber injiziert worden waren, die mit der genetischen Information für die Synthese des Enzyms Ornithin-Transcarbamylase (OTC) rekombiniert waren. Der Mangel dieses Enzyms beeinträchtigt den Harnstoffwechsel und kann schon im frühen Kindesalter zum Tode führen. Jesse

1 Lediglich die erste klinische Anwendung überhaupt, eine 1990 in den USA von der Gruppe um W. F. Anderson durchgeführte Behandlung von zwei vierjährigen Mädchen mit angeborenem schwerem Immundefekt (ADA-SCID) kann möglicherweise als Erfolg der Gentherapie verbucht werden. Beide Mädchen bekamen Blutzellen, in die das Gen für das Enzym Adenosindesaminase (ADA) übertragen worden war, dessen Fehlen den Immundefekt auslöst. Bei einer Patientin kam es zu einer deutlichen Verbesserung, die auch nach zehn Jahren noch anhielt (Anderson, 2000; siehe auch Kapitel 3.1).

Gelsinger litt selbst an einer milderen Variante von OTC-Mangel; die Symptome der Krankheit waren bei ihm weitgehend unter Kontrolle und nicht lebensbedrohlich. Er hatte sich gleichwohl für die Studie zur Verfügung gestellt, um einen Beitrag zur Entwicklung einer Therapie zu leisten. Die Studie war als klinische Prüfung der Phase I konzipiert, bei der mögliche Therapeutika erstmals am Menschen erprobt werden, um ihre Verträglichkeit zu prüfen. Jesse Gelsinger starb an systemischem Organversagen, das durch eine Überreaktion des Immunsystems gegen die in seine Leber injizierten Adenoviren ausgelöst worden war.²

„The biotech death of Jesse Gelsinger“, so der Titel in der New York Times vom 29. 11. 1999, war geeignet, den Glauben an die Gentherapie nachhaltig zu erschüttern. Als erster schwerer Zwischenfall bei einer Gentherapiestudie rief Gelsingers Tod viele kritische Fragen hervor: nach der Planung der Studie, nach der Auswahl der Probandinnen und Probanden und ihrer Aufklärung, nach der Zusammenarbeit der wissenschaftlichen und ethischen Kontrollgremien und nach der Unabhängigkeit der Personen dieser Gremien. Im Januar 2000 stoppte die US-amerikanische Food and Drug Administration (FDA) formell diese und eine Reihe weiterer Gentherapiestudien mit Adenoviren. Das Vertrauen in die Gentherapie-Forschung war inzwischen hinlänglich untergraben. Die klinischen Versuche zur Gentherapie gingen mit anderen Vektoren gleichwohl weiter. Zahlreiche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler plädierten ungeachtet der skizzierten Verunsicherung mit Nachdruck für deren Fortsetzung – und hatten dabei die Unterstützung der Patientinnen und Patienten.³ Dass die Forschungen zur Gentherapie weitergehen konnten und die von den Regulierungsbehörden verfügten Stopps wieder zurückgenommen wurden, dürfte zum einen dem Umstand zuzuschreiben sein, dass im Fall Gelsinger Fehler gemacht und formale Regeln missachtet worden waren, die bei klinischen Versuchen üblicherweise einzuhalten sind.⁴ Daher war zu konstatieren, dass der Zwischenfall vermeidbar

2 Zur Diskussion des Todesfalls u. a. Barbour, 2000; Winnacker et al., 2002:36ff.; Sistic/Caplan, 2003.

3 Im Protokoll der Sitzung des Recombinant DNA Advisory Committee (RAC), in der der Tod von Jesse Gelsinger das Thema war, wird vermerkt, dass eine Teilnehmerin der OTC-Studie „implored the RAC to let these gene therapy trials continue, because it is the only hope that parents and these children have“ (RAC, 1999:29).

4 So hätte Jesse Gelsinger wegen besonderer, bei ihm gemessener Leberwerte als Proband vermutlich ausgeschlossen werden müssen; vor allem aber hätten ihm die rekombinierten Viren zunächst nur in niedrigeren Dosen injiziert werden dürfen. Ferner waren in der Studie schon vor der Behandlung von Gelsinger bei vier Patienten Reaktionen aufgetreten, die nach einer Vereinbarung mit der FDA, die das Studienprotokoll genehmigt hatte, zur Unterbrechung der Studie und zur Meldung an die FDA hätten führen müssen (Liste der FDA of violations Washington Post, March 4, 2000). Wegen dieser Verstöße untersagte die

gewesen wäre und bei besserer Überwachung der Gentherapiestudien, die von den US-Behörden umgehend in Angriff genommen wurde, die Risiken für die behandelten Patientinnen und Patienten in vertretbaren Grenzen gehalten werden können.

Zum anderen aber, und das dürfte entscheidend gewesen sein, zeichneten sich ab dem Jahr 2000 erste Erfolge bei der klinischen Anwendung der Gentherapie ab. So war eine schwere kombinierte Immunschwäche erstmals nachweislich durch Gentransfer korrigiert worden (Cavazzana-Calvo et al., 2000): Alain Fischer hatte am Pariser Necker-Hospital Kinder behandelt, die an der schweren und meist tödlichen Immunschwäche SCID-X1 litten. Während unbehandelte SCID-X1-Patienten nur unter Isolationsbedingungen leben können, trotzdem unter schweren Infektionen leiden und selten das 20. Lebensjahr erreichen, war hier erstmals ein Gentherapieversuch erfolgreich. Durch retroviralen Gentransfer einer Kopie der fehlenden Gensequenz konnte eine vollständige und andauernde Korrektur dieses genetischen Defekts erreicht werden. Der klinische Erfolg der SCID-X1-Studie bestätigte erstmals das prinzipiell therapeutische Potenzial der Gentherapie bei Erbkrankheiten. Kurze Zeit später konnten diese Ergebnisse auch bei anderen schweren Immundefekten wiederholt werden (im Einzelnen siehe Kapitel 3.4.1).

Alle vielversprechenden Ergebnisse der klinischen Forschung haben aber bislang nicht dazu geführt, dass Gentherapien Eingang in die medizinische Praxis gefunden haben.⁵ Vielmehr hat es neben Erfolgen auch deutliche Rückschläge und weitere schwere Zwischenfälle gegeben, die zeigen, dass der Weg dahin noch weit ist. Die Dynamik der Gentherapie-Forschung ist gleichwohl ungebrochen. Dies spiegelt sich in der zunehmenden Zahl der klinischen Studien wider: Von 1990 bis 1995 sind weltweit 166 Studien durchgeführt worden; in den darauf folgenden fünf Jahren waren es bereits 413; bis 2011 sind circa 1700 klinische Gentherapieversuche gelistet (Wiley-Datenbank, Stand März 2011; siehe Kapitel 3.2 sowie 9.2). Angesichts dieser Entwicklung erscheint es drei Jahre nach Erscheinen der 1. Auflage geboten, die Aufmerksamkeit erneut auf den erreichten und absehbaren Stand der Technik zu lenken und in diesem Licht die Probleme, die sich für die rechtliche und ethische Bewertung der Gentherapie unter gegebenen

University of Pennsylvania James Wilson im Mai 2000 alle weiteren klinischen Versuche (Washington Post, July 12, 2000). Die wissenschaftliche Reputation Wilsons blieb davon aber unberührt; er ist Editor-in-Chief der Zeitschrift „Human Gene Therapy“; siehe www.liebertpub.com/eboard.aspx?pub_id=19 [Stand: 30.05.2011].

5 Zu zwei Ausnahmen in China siehe Kapitel 3.1 sowie 3.4.2.

gesellschaftlichen Randbedingungen ergeben, zur Diskussion zu stellen. Dieser Aufgabe stellt sich die hier vorgelegte 2. aktualisierte und erweiterte Auflage des Themenbandes „Gentherapie in Deutschland“ der Arbeitsgruppe der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einer aktuellen Bestandsaufnahme.⁶

2.1 Abgrenzungen und Untersuchungsdimensionen

Die Grundidee der Gentherapie ist es, Krankheiten, die durch Mutationen entstanden sind oder entstehen, durch die Korrektur des Fehlers im Genom zu behandeln. Es sind bereits erste klinische Ansätze absehbar, mit denen man direkt fehlerhafte Gene aus den Zellen der betroffenen Menschen entfernen beziehungsweise diese ersetzen könnte. Aktuelle Studien zeigen derzeit aber vor allem, dass korrekte oder fehlende Gene zusätzlich beziehungsweise erstmals erfolgreich in die Zellen und Gewebe von Patientinnen und Patienten eingeschleust werden können. Dementsprechend ist „Gentherapie“ zu definieren als die gezielte Übertragung von Genen oder Genbestandteilen (Gentransfer) in menschliche Zellen zur Behandlung (oder Prävention) von Krankheiten.⁷ Von einer *somatischen* Gentherapie spricht man dann, wenn ein solcher Gentransfer auf die Körperzellen der Patientinnen und Patienten zielt und im Idealfall das betroffene Individuum heilt. Davon zu unterscheiden ist die so genannte *Keimbahntherapie*. Bei dieser erfasst der Gentransfer die Keimzellen der Patientinnen und Patienten (Ei- bzw. Samenzellen); dann erstreckt sich eine mögliche Heilung des Gendefekts auch auf spätere Nachkommen. Ein gezielter Gentransfer in menschliche Keimzellen wird, soweit erkennbar, nirgendwo versucht. Eine unbeabsichtigte Veränderung von Keimbahnzellen kann aber bisher nicht vollständig ausgeschlossen werden, da viele der verfügbaren Gentransferverfahren nicht hinreichend genau auf die angestrebten Zielzellen beschränkt werden können.

Neben dieser Differenzierung in somatische und Keimbahntherapie wird für die Bewertung des Gentransfers in menschliche Zellen die Unterscheidung zwischen Therapie und „Enhancement“ wichtig. Als Enhancement bezeichnet man Eingriffe, die nicht medizinisch indiziert sind, also nicht auf die Korrektur von Merkmalen zielen, die Krankheitswert haben, sondern

6 Hucho et al., 2008 (1. Auflage); zu früheren medizinisch-technischen Bestandsaufnahmen siehe u. a. Schmitt et al., 1994 oder von der Leyen et al., 2005; sozial-ethische Verortungen liefern u. a. Niewöhner/Tannert, 2006 oder Hacker et al., 2009.

7 Siehe auch die entsprechenden Definitionen in BÄK, 1995:2; DFG, 2007:3.

auf sonstige Verbesserungen der körperlichen Ausstattung. „Verbessernde“ Eingriffe in die menschliche Natur werden vielfach als ethisch fragwürdig angesehen. Allerdings zeigt unter anderem die Praxis der kosmetischen Chirurgie, dass sie sich in der Gesellschaft ausbreiten und zumindest toleriert werden. Im Rahmen eines Gentransfers ist theoretisch auch genetisches „Enhancement“ denkbar, wobei der Gentransfer ebenso wie bei einer therapeutischen Zielsetzung sowohl in Körperzellen wie in Keimzellen erfolgen könnte. Letzteres ist allerdings gegenwärtig rein spekulativ, dagegen ist „Gendoping“ an Körperzellen eine denkbare Option genetischen Enhancements, mit der man sich ernsthaft auseinandersetzen muss.

Im Zentrum dieses Buches steht die somatische Gentherapie. Deren Perspektiven und Probleme kann man jedoch nur angemessen einschätzen, wenn man diese Therapie zugleich auch in Beziehung zu den anderen möglichen Anwendungen des Gentransfers setzt beziehungsweise von diesen abgrenzt.

2.2 Vorgehen und Aufbau des Buches*

Um dieses Vorhaben anzugehen, arbeitet die Interdisziplinäre Arbeitsgruppe (IAG) Gentechnologiebericht der Berlin-Brandenburgischen Akademie der Wissenschaften mit einem sozialwissenschaftlich-motivierten Ansatz, anhand dessen einzelne Themen der Gentechnologie in ihrer Gesamtheit dargestellt und bearbeitet werden können. Mit der von der IAG entwickelten und etablierten Problemfeld- und Indikatoren-Analyse geht der Versuch einher, systematisch „zu den Entwicklungen in der Gentechnologie und zu deren Implikationen in wissenschaftlicher, ökonomischer, ökologischer, ethischer, politischer und gesellschaftlicher Hinsicht Stellung zu nehmen“ (Hucho et al., 2005:17).⁸ Die systematische Erarbeitung und inhaltliche Definition von Problemfeldern ist ein erster Schritt zur adäquaten Beschreibung einzelner Themen der Gentechnologie. Problemfelder bezeichnen bestimmte Aspekte, die entweder direkt und ausschließlich mit einem Themengebiet in Verbindung stehen oder nur mittelbar mit ihm verknüpft

* Für Recherche und Diskussion der Problemfelder bedanken wir uns sehr herzlich bei Julia Diekämper.

8 Folgende Ausführungen orientieren sich ganz maßgeblich an den Überlegungen von Domasch/Boysen, 2007; u. a. wurde dort der methodische Ansatz der Arbeitsgruppe beschrieben.

sind; mit ihnen können hoch komplexe und schwer zu fassende Themen- und Anwendungsfelder strukturiert aufgeschlüsselt werden, um ein umfassendes und langfristiges Monitoring – hier hinsichtlich gentherapeutischer Entwicklungen in Deutschland – zu ermöglichen.

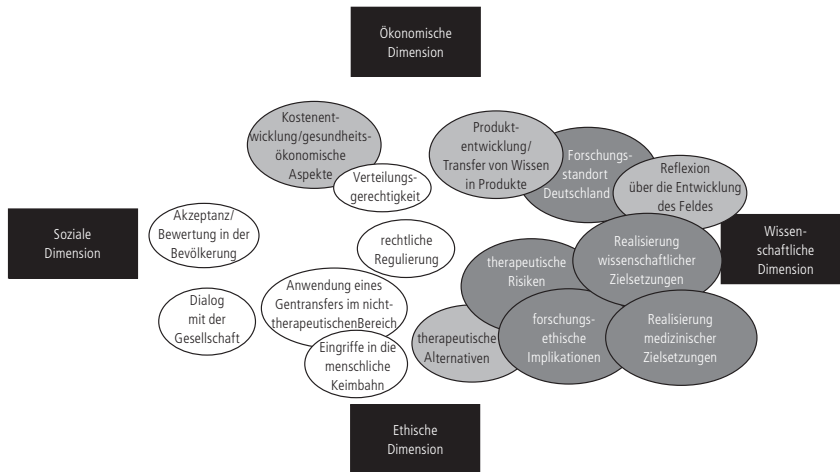
Die Erhebung der Problemfelder für die Gentherapie erfolgte konkret mit dem Ziel, eine *aktuelle* und *öffentlich wahrnehmbare* Gesamtschau auf das Thema Gentherapie in Deutschland zu erhalten und entsprechend abzubilden.⁹ Um dies zu gewährleisten wurde ein repräsentativer Ausschnitt der medialen Öffentlichkeit gewählt, der sich auch an der Perspektive des interessierten Laien orientierte. Konkret wurde ein Korpus gebildet, das sich a) aus printmedialen Beiträgen, b) einer thematisch zentrierten Internetrecherche und c) aus einschlägigen Stellungnahmen zum Thema Gentherapie zusammensetzte (siehe Anhang).¹⁰ Diese Texte wurden inhaltsanalytisch ausgewertet, verschlagwortet und zu Problemfeldern zusammengefasst; Abbildung 1 zeigt die so eruierten Problemfelder sowie deren quantitative Gewichtung in den untersuchten Texten auf.¹¹ Anhand der einzelnen Problemfelder wird es in einem zweiten Schritt möglich, einzelne Sachverhalte im Kontext der Gentherapie in Deutschland herauszuarbeiten. Mit Hilfe so genannter Indikatoren wird dann versucht, jedes Problemfeld konkret auszuleuchten (siehe Kapitel 9).

9 Für die erste Auflage waren die Problemfelder in einem mehrwöchigen Verdichtungsprozess auf Basis von interdisziplinären Workshops fixiert worden (Hucho et al., 2008:31f.). Themen, Teilnehmende sowie Programm der Workshops sind einsehbar unter www.gentechnologiebericht.de/gen/termine-und-veranstaltungen [21.05.2011].

10 Für die Printmedien (a) wurde für den Zeitraum vom 01.01.2010 bis 15.05.2011 eine Volltextsuche (Stichwort: Gentherapie) in den Leitmedien Süddeutsche Zeitung, Frankfurter Allgemeine Zeitung, Der Spiegel sowie Die Zeit durchgeführt; dabei wurden 17 Artikel gefunden. Für die Internetrecherche (b) wurde am 04.05.2011 via Google eine Stichwortsuche zur „Gentherapie“ durchgeführt; berücksichtigt wurden die ersten zehn Treffer. Die Stellungnahmen (c) wurden ebenfalls online via Stichwortsuche „Gentherapie + Stellungnahme“ (04.05.2011) erhoben; berücksichtigt wurden diejenigen fünf Texte unter den ersten zehn Treffern, die als Stellungnahmen im engeren Sinne identifiziert wurden.

11 Die Abbildung dient in erster Linie der Veranschaulichung der Komplexität und Verwobenheit einzelner Aspekte, die im Rahmen gentherapeutischer Entwicklungen in Deutschland öffentlich relevant sind; sie ist dem Korpus immanent eine inhaltliche Momentaufnahme.

Abbildung 1: Aktuelle Problemfelder zur Gentherapie in Deutschland



Als interessant erweist sich in der Gesamtschau der so eruierten Problemfelder, dass in der öffentlichen Wahrnehmung ein Fokus auf der wissenschaftlichen Dimension des Feldes mit Bezug zu ethischen Fragestellungen deutlich wird: Vor allem die *Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen*, *forschungsethische Implikationen* sowie *therapeutische Risiken* eines Gentransfers sind besonders präsent. Erstaunlich häufig wird zudem über die Entwicklung des Feldes reflektiert. Fragen nach dem *Forschungsstandort Deutschland*, nach der *Produktentwicklung*, dem *Transfer von Wissen in Produkte* oder auch der *Kostenentwicklung* vor dem Hintergrund gesundheitsökonomischer Aspekte stehen sämtlich in einem wissenschaftlich-ökonomischen Kontext und werden – dafür, dass das Feld weitgehend in Grundlagenforschung steckt – verhältnismäßig oft verhandelt. Mit den Stichworten *Verteilungsgerechtigkeit*, *Eingriff in die menschliche Keimbahn* oder *Dialog mit der Gesellschaft* werden perspektivisch die sozialetischen Dimensionen des Feldes skizziert. Bemerkenswert ist die verhältnismäßig wenig erörterte *rechtliche Regulierung* – ein Problemfeld was zweifelsohne zentral für die Gentherapie ist, in der öffentlichen Diskussion aber zurzeit keine große Rolle spielt.

Für die Erarbeitung des Themas sowie für den Aufbau des Buches waren nun konkret die folgenden Problemfelder von besonderer Bedeutung, die schwerpunktmäßig qualitativ beschrieben werden:

- Reflexion über die Entwicklung des Feldes (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.1)
- Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.2 und 3.3 sowie von Coutelle, Kapitel 4)
- Realisierung medizinischer Zielsetzungen (siehe Beitrag von Fehse, Kapitel 3.4)
- rechtliche Regulierung (siehe Beitrag von Fateh-Moghadam, Kapitel 5)
- forschungsethische Implikationen (siehe Beitrag von Fuchs, Kapitel 6)
- Anwendung eines Gentransfers im nichttherapeutischen Bereich (siehe Beitrag von Lenk, Kapitel 7)
- Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung (siehe Beitrag vom Hampel, Kapitel 8)

Die textlichen Ausführungen werden um quantitative Aussagen hinsichtlich der folgenden Problemfelder ergänzt; diese werden mittels Indikatoren aufbereitet und über standardisierte Datenblätter vorgestellt (siehe Beitrag von Domasch/Osterheider, Kapitel 9):

- Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung
- Forschungsstandort Deutschland
- Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
- Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen
- Realisierung medizinischer Zielsetzungen

Aussagen zu weiteren Problemfeldern finden sich innerhalb der jeweiligen Kapitel: *therapeutische Risiken* beziehungsweise *Alternativen* werden jeweils an konkreten medizinischen Indikationen erörtert (Kapitel 3.4). Der *Eingriff in die menschliche Keimbahn* wird vor allem hinsichtlich nichtintendierter Effekte einer somatischen Gentherapie diskutiert: wissenschaftlich-technisch (Kapitel 3.3.4 und 4.5.1), rechtlich (Kapitel 5.4) sowie forschungsethisch (Kapitel 6.5).

2.3 Literatur

Anderson, W. F. (2000): Gene therapy. The best of times, the worst of times. In: Science 288:627–629.

Anderson, W. F. et al. (1980): Replication and expression of thymidine kinase and human globin genes microinjected into mouse fibroblasts. In: Proc Natl Acad Sci 77:5399–5403.

Baltimore, D. (1978): Limiting science. A biologist's perspective. In: Daedalus 107:37–45.

Barbour, V. (2000): The balance of risk and benefit in gene-therapy trials. In: Lancet Vol 355:384.

BÄK (1995) = Bundesärztekammer: Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen. Unter: www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gentransferpdf.pdf [06.06.2011].

Cavazzana-Calvo, M. et al. (2000): Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. In: *Science* 288:669–672.

DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Entwicklung der Gentherapie. Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5. Weinheim.

Domasch, S./Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): *Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung*. Limburg:179–187.

Hacker, J. et al. (2009): Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie. Berlin.

Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München.

Hucho, F. et al. (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.

Niewöhner, J./Tannert, C. (Hrsg.) (2006): Gene Therapy. Prospective technology assessment in its social context. München.

RAC (1999) = Recombinant DNA Advisory Committee: Minutes of Symposium and Meeting December 8–10, 1999. Unter: <http://oba.od.nih.gov/oba/rac/minutes/1299rac.pdf> [01.06.2011].

Schmitt, J. J. et al. (1994): Stand und Perspektiven naturwissenschaftlicher und medizinischer Problemlösungen bei der Entwicklung gentherapeutischer Heilmethoden. Bonn.

Sistic, D./Caplan, A. L. (2003): Back to basics. Ethik und Aufsicht der Gentherapieforschung seit dem Todesfall von J. Gelsinger. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs in der molekularen Medizin*. Tübingen:135–150.

Thompson, L. (2000): Human Gene Therapy. Harsh Lessons, High Hopes. In: *FDA Consumer Magazine*, September-October 2000. Unter: http://findarticles.com/p/articles/mi_m1370/is_5_34/ai_65913510/?tag=mantle_skin;content [20.05.2011]

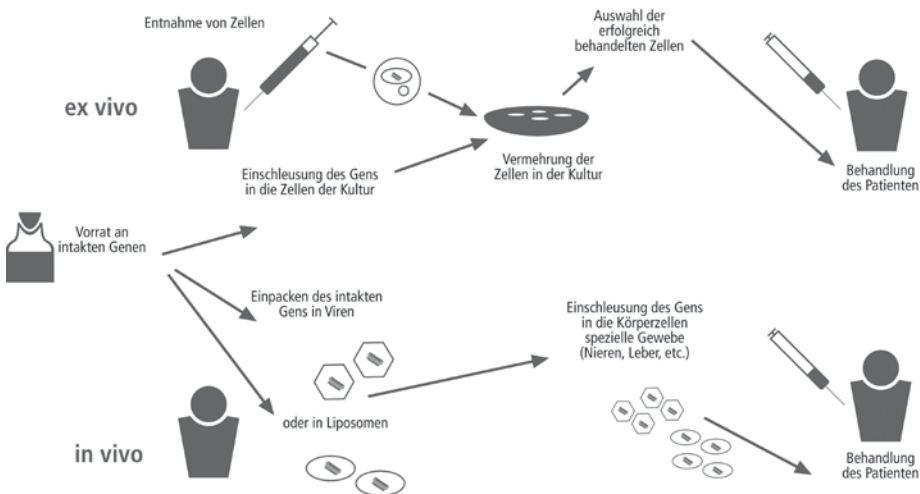
von der Leyen, H. E. et al. (Hrsg.) (2005): Gentherapie und Biotechnologie. Ansätze zu neuen Therapieformen in der Medizin. Stuttgart.

Winnacker, E.-L. et al. (2002): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.

3. Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen

Für das Verständnis der wissenschaftlich-technischen sowie medizinischen Entwicklungen innerhalb der Gentransferforschung sind einleitend einige verfahrenstechnische Grundlagen notwendig: In Kapitel 2 war Gentransfer als ein Verfahren definiert worden, mittels dessen Gene in Zellen oder Gewebe eingebracht werden können; zielt ein Gentransfer auf therapeutischen oder präventiven Nutzen für einzelne Patientinnen und Patienten, spricht man von Gentherapie. Für die Durchführung einer solchen Gentherapie wird ein Gentransfer notwendig, der unabhängig von Zielsetzung und Eingriffstiefe entweder im Körper des Patienten (in vivo) oder außerhalb des Körpers (ex vivo) erfolgen kann:

Abbildung 1: Technische Verfahren eines Gentransfers



Quelle: mit Änderungen nach Winnacker et al., 2002:30.

ex vivo: Dem menschlichen Körper werden Zellen entnommen. Ein Gen oder ein Genbestandteil wird in diese Zellen außerhalb des Körpers eingeschleust und den vorhandenen Genen hinzugefügt. Die so behandelten Zellen werden vermehrt und anschließend dem Körper wieder zugeführt.

in vivo: Das Gen oder der Genbestandteil wird dem menschlichen Körper direkt zugeführt; es soll sich selbst in bestimmte Zellen beziehungsweise Zellkerne einschleusen und vor Ort zur Wirkung kommen.

Das Einbringen der genetischen Information in die Zielzelle außerhalb oder innerhalb des Körpers ist bei der gentherapeutischen Behandlung ein entscheidender Schritt; er erfolgt auf verschiedene Art, meist mit Hilfe so genannter Genfähren (medizinisch: Vektoren). Solche Vektoren dienen dazu, das zu übertragende Gen (Transgen) möglichst effizient in die jeweilige Zielzelle zu bringen. Zugleich übernehmen Kontrollelemente im Vektor die Expressionskontrolle des Transgens in der Zielzelle. Grundsätzlich gibt es verschiedene Methoden, DNA in die Zielzellen einzubringen; hier unterscheidet man prinzipiell zwischen nicht-viralem und viralem Gentransfer (ausführlich siehe Kapitel 3.3.2):

- Für einen nicht-viralen Gentransfer kommen verschiedene Methoden der so genannten Transfektion in Betracht; dazu zählt man chemische wie auch physikalische Methoden.¹ Derart lassen sich nicht-virale Vektoren, wie beispielsweise Plasmide („nackte DNA“), Liposomen, artifizielle virale Vektoren (Episomen mit viralen Elementen) oder artifizielle Chromosomen in die Zielzelle einschleusen. Ein Vorteil vieler nicht-viraler Gentransfermethoden ist die geringere Abhängigkeit von der Größe der übertragenen DNA. Ein Nachteil für viele Anwendungen ist die bislang meist niedrige Effizienz sowie die relativ hohe unspezifische Toxizität von Transfektionsmethoden (van Tendeloo et al., 2001; Papapetrou et al., 2005).

1 Die chemische Transfektion als nicht-viraler Transfer kann zum Beispiel mit Hilfe von Calciumphosphat (Graham/van der Eb, 1973) und kationischen Lipiden und Polymeren erfolgen (Clark/Hersh, 1999; Kumar et al., 2003). Beispiele für physikalische Transfermethoden sind die Mikroinjektion (Capecchi, 1980), die Elektroporation (Bloquel et al., 2004), der Beschuss mit Partikeln (Yang et al., 1990) und die Verwendung magnetischer Nanopartikel (Scherer et al., 2002).

- Im Gegensatz dazu erfolgt der virale Gentransfer in Körperzellen mit Hilfe von viralen Vektoren. Solche Vektoren werden von Viren abgeleitet, die vermehrungsunfähig und aufnahmefähig für Fremd-DNA gemacht werden. Man unterscheidet zwischen Vektoren, die nach der Transduktion episomal in der Zelle vorliegen und denen, die stabil in das Genom integrieren.² Häufig eingesetzte *episomale, nicht-integrierende Vektoren* sind zum Beispiel von Adenoviren, Adeno-assoziierten Viren, Herpes Simplex Viren (HSV), Epstein-Barr-Viren (EBV), Polioviren oder Vacciniaviren abgeleitet (Romano et al., 2000). Dagegen leitet sich die Gruppe der *stabil in das Genom integrierenden Vektoren* von Retroviren ab. Hierzu gehören unter anderem die Spumaviren, die Lentiviren, und die Gammaretroviren (Baltimore, 1970; Coffin, 1997). Kürzlich wurden erstmals Vektoren entwickelt, die auf Alpharetroviren basieren (Suerth et al. 2010). Der Vorteil der stabilen Integration ist die Weitergabe des therapeutischen Gens an die Tochterzellen und damit die Gewährleistung der Expression über lange Zeit beziehungsweise „lebenslang“ (High, 1999; von Kalle et al., 1999).

Die Vielzahl verschiedener Vektoren macht deutlich, dass kein einzelner Vektor für alle Applikationen geeignet ist. Tatsächlich haben alle Vektoren, gemessen an den Maßstäben eines „idealen Vektors“, spezifische Vor- und Nachteile. Für einen solchen „idealen Vektor“ wurden die folgenden Charakteristika spezifiziert (Hodgson, 1995):³

- leichtes Eindringen in die Zielzelle
- regulierte und adäquate Expression des Transgens in spezifischen Zellen oder Geweben
- Integration von Vektoren in das Zielzellgenom oder autonome Replikation von Vektoren
- sicher, effizient und selektiv ablaufende Transduktion
- leichte und massenhafte Produktion der Vektoren

2 Neben diesen beiden Gruppen gibt es auch noch Vektoren, die sowohl episomal als auch integriert vorkommen können (Nakai et al., 1999; Kay et al., 2001; Yanez et al., 2006).

3 Eine ganz ähnliche Charakterisierung liefern auch Monahan/Samulski, 2000.

3.1 Entwicklung des Gentransfers

Die Geschichte der Gentherapie lässt sich bis auf die Entdeckung der Regeln der Vererbung durch Gregor Mendel im 19. Jahrhundert zurückführen. Mit der Identifikation der Desoxyribonukleinsäure (DNA) als Träger der genetischen Information wurden Mitte des 20. Jahrhunderts die Voraussetzungen für die spätere Manipulation der Erbsubstanz geschaffen, die mit der Einführung der Technologie zur Herstellung rekombinanter DNA Anfang der 70er Jahre des 20. Jahrhunderts zur Realität wurde. Bereits Mitte der 1960er hatten die beiden Genetiker und Nobelpreisträger Joshua Lederberg und Edward Tatum erstmals die Idee der Gentherapie öffentlich gemacht (Tatum, 1966).⁴ Eine ausführliche Diskussion des Potenzials und der ethischen Aspekte der Gentherapie erfolgte erstmals in zwei Aufsätzen im Jahr 1972 (Anderson, 1972; Friedmann/Roblin, 1972).⁵

Bereits in den frühen 70er und auch in den 80er Jahren des vorigen Jahrhunderts kam es zu vereinzelten, oft fragwürdigen und vereinzelt nicht legalisierten gentherapeutischen Experimenten. Bemerkenswerterweise wurde der offensichtlich weltweit erste Gentherapieversuch, noch ohne die Nutzung der Technologie der rekombinanten DNA, Anfang der 1970er Jahre in der Kinderklinik Köln durchgeführt.⁶ Dazu wurden von dem Pädiater Heinz G. Terheggen und Kollegen drei Patienten mit schwerer Hyperarginämie gezielt mit dem Shope-Papillomvirus (SPV) infiziert, in der Hoffnung, dass die virale Arginase den menschlichen Enzymdefekt substituieren könnte (Terheggen et al., 1975). Grundlage dieses Ansatzes waren vorherige Beobachtungen des amerikanischen Forschers Stanfield Rogers (Memphis), dass die virale Arginase des SPV die fehlende Enzymaktivität in Patientengewebekulturen in vitro ersetzen kann (Rogers et al., 1973). Zudem wurden bei Virologen, die sich mit dem SPV infiziert hatten, wie auch bei infizierten Kaninchen, verringerte Argininspiegel im Plasma gemessen, was als Resultat der Aktivität der viralen Arginase interpretiert wurde. Da die Infektionen bei Menschen offensicht-

4 Durch Nachdruck in dem Open Access Journal „Cellular Therapy and Transplantation“ wurde Tatus Wegweisender Aufsatz kürzlich einem breiten Publikum zugänglich gemacht. Auch wenn aus heutiger Sicht manche seiner Ideen anachronistisch erscheinen, so lohnt es sich in jedem Fall, diesen visionären Artikel zu lesen: www.ctt-journal.com/1-4-en-tatum-1966.html [20.06.2011]. Ebenfalls sehr zu empfehlen ist ein Kommentar zu diesem Aufsatz, der von einem Pionier der modernen Gentherapie (Charles Coutelle) verfasst wurde (<http://www.ctt-journal.com/1-4-en-coutelle-2009june25.html> [20.06.2011]).

5 Eine ausführlichere Darstellung der Geschichte der Gentherapie findet sich bei Friedmann, 1992.

6 Siehe auch www.spiegel.de/spiegel/print/d-44418151.html [20.06.2011].

lich symptomfrei abliefen, schien kein Risiko für die Patienten zu bestehen. Allerdings brachte der klinische Heilversuch auch keinerlei therapeutischen Nutzen (Terheggen et al., 1975) oder signifikanten Informationsgewinn (Friedmann, 1992).

Infolge der Entwicklung der Technik der rekombinanten DNA wurde die gezielte Manipulation der Erbinformation Mitte der 1970er zu einer realen Option. Dies, wie auch das Bekanntwerden spontaner Gentherapieversuche (wie des genannten Kölner Ansatzes), führte zu einer verstärkten öffentlichen Diskussion zum Potenzial, aber auch den ethischen Implikationen der Gentherapie (Freese, 1972; Friedmann/Roblin, 1972). Die Entwicklung kulminierte in einem freiwilligen internationalen Moratorium zur Nutzung der rekombinanten DNA-Technologie, welches erst 1975 nach der bekannten Asilomar-Konferenz aufgehoben wurde (Fredrickson, 1992). Als Ergebnis der Asilomar-Konferenz wurden strenge Richtlinien für die Nutzung rekombinanter DNA sowie nationale Regulierungsbehörden etabliert, deren bekannteste sicher das Recombinant DNA Advisory Committee (RAC) des National Institute of Health (NIH) in den USA ist.

Auch diese strengen Richtlinien konnten nicht verhindern, dass es im Jahr 1980 einen Versuch gab, rekombinante DNA ohne rechtliche Grundlage für therapeutische Zwecke zu benutzen. Auf der Basis eigener, offensichtlich sehr optimistisch interpretierter Mausdaten, transfizierten Martin Cline und Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter an der University of California Los Angeles die Blutstamm- und Vorläuferzellen von Thalassämie-Patienten (einer lebensbedrohlichen Krankheit infolge defekter roter Blutkörperchen) mit einem Plasmid, welches eine korrekte Kopie des bei den Patienten defekten Globingens trug. Der an zwei Patienten durchgeführte Versuch kann nicht als Studie gewertet werden, da das Protokoll weder eine Überprüfung durch die Ethikkommission noch ein reguläres Genehmigungsverfahren durchlaufen hatte. Die Folgen des inakzeptablen Versuchs waren vielschichtig – während Cline seine wissenschaftliche Reputation verlor, wurde im Ergebnis verstärkt nach Lösungen für die objektiv existierenden wissenschaftlichen, ethischen und administrativen Probleme der Gentherapie gesucht (Anderson/Fletcher 1980; Friedmann, 1992). Anzumerken ist, dass derartige Überschreitungen ethischer Grenzen in klinischen Studien nicht nur ein Problem der Gentherapie darstellen, sondern leider auch in anderen Forschungsgebieten der Medizin zu beobachten sind.

Offiziell startete das Zeitalter der klinischen Gentherapie am 22.05.1989, als der erste Patient im Rahmen einer Studie zur genetischen Markierung tumorinfiltrierender Lymphozyten (TIL) am National Institute of Health der USA (NIH) durch Anderson, Blaese, Rosenberg und Kollegen behandelt wurde (Rosenberg et al., 1990). Dies ist insofern bemerkenswert, da die

besagte Studie keinerlei therapeutische Intention hatte, sondern die genetische Modifikation der TIL ausschließlich diagnostischen Zielen diene.⁷ Allerdings wurde aus Sicherheitsaspekten (Patienten, behandelndes Personal, Allgemeinheit) wie auch aus praktischen Gründen (Zulassungskriterien, präklinische Toxikologieuntersuchungen) bereits seinerzeit festgelegt, jegliche Studien, die auf der genetischen Modifikation von Zellen beruhen, unter dem Begriff Gentherapie zu subsumieren.⁸

Erst im darauf folgenden Jahr wurde, ausgehend von derselben Gruppe und ebenfalls am NIH, die erste im engeren Sinne gentherapeutische Studie initiiert: In dieser Studie wurde am 14.09.1990 die erste Patientin, ein vierjähriges Mädchen mit einer autosomal rezessiven genetisch bedingten Krankheit, dem schweren Immundefizienzsyndrom ADA-SCID (Severe Combined Immune Deficiency), mit autologen T-Lymphozyten behandelt. Zuvor war in die T-Zellen ex vivo das Gen für das Enzym Adenosindeaminase (ADA) eingebracht worden; dieses Enzym ist insbesondere für die Vermehrung von Immunzellen wichtig (Blaese et al., 1995). Vergleichbar der Markierungsstudie kamen auch in dieser ersten therapeutischen Studie retrovirale Vektoren als Gentransfervehikel zum Einsatz. Mit diesen Vektoren konnte tatsächlich eine lang anhaltende stabile Expression des eingebrachten ADA-Gens gewährleistet werden; in einzelnen Klonen lässt sich die Expression auch heute noch nachweisen. Allerdings war der klinische Nutzen dieser Gentherapie sehr beschränkt.⁹

In den ersten zehn Jahren ihrer klinischen Anwendung entwickelte sich die Gentherapie rasant, ohne jedoch den umfassenden Heilsversprechen ihrer Protagonisten folgen zu können; letztere gingen bereits für das Jahr 2000 von mehreren Tausend durch Gentherapie geheilter Patientinnen und Patienten aus. Tatsächlich wurde eine Reihe alternativer Vektoren in die klinische Praxis eingeführt (z. B. 1992: nicht-virale Vektoren; 1995: adenovirale Vektoren; 1996: Adeno-assoziierte Vektoren)¹⁰ und neben den genetisch bedingten Krankheiten eine Vielzahl

7 Bei der genannten Markierungsstudie wurden retrovirale Vektoren benutzt, die sich stabil in das Zielzellgenom einbauen, um die zu infundierenden TIL ex vivo individuell zu markieren.

8 Dieser Definition der Gentherapie folgt man im Wesentlichen bis heute, auch wenn spezielle Formen genetischer Manipulationen (wie z. B. das Einbringen kurzer DNA- oder RNA-Moleküle, aber auch die genetische Vakzinierung) aus Gründen der Praktikabilität in vielen Ländern inzwischen nicht mehr als Gentherapie betrachtet werden.

9 Zum einen waren die technischen Voraussetzungen für die effiziente ex-vivo-Kultur und Transduktion von T-Lymphozyten zum damaligen Zeitpunkt nicht ausreichend; zum anderen wurden die Patientinnen und Patienten aus Sicherheitsgründen auch nach der Infusion der genetisch modifizierten Zellen weiterhin mit PEG-ADA substituiert.

10 Ausführlich zu den unterschiedlichen Vektoren – vgl. Kapitel 3.3.2; zu einzelnen Indikationen – vgl. Kapitel 3.4.

weiterer potenzieller Anwendungen vor allem im onkologischen Bereich¹¹ definiert (Überblick in Anderson, 2000; Williams et al., 2000). Durch das Ausbleiben des angekündigten Erfolgs in den vielfältigen ersten Studien trat jedoch eine gewisse Ernüchterung in der Öffentlichkeit, bei beteiligten Firmen und auch im Feld selbst auf. Diese verstärkte sich insbesondere durch den ersten zweifelsfrei auf die gentherapeutische Prozedur zurückzuführenden Tod eines Patienten, Jesse Gelsinger, im Jahr 1999 (im Einzelnen siehe Kapitel 2). Vor allem die mit dem Tod des Studienpatienten einhergehenden Begleitumstände (u. a. Ignorieren schwerer Nebenwirkungen im Tierversuch, unzureichende und teilweise manipulierte Patienteninformation, Applikation zu hoher Dosen) wurden inner- und außerhalb der wissenschaftlichen Gemeinschaft massiv kritisiert.¹² Weitere Ernüchterung trat ein, als eine tiefgreifende Untersuchung des NIH im November 1999 ergab, dass im Rahmen der durch öffentliche Mittel geförderten Gentherapiestudien der vorhergehenden Jahre nur etwa 5% der meldepflichtigen Ereignisse (Erkrankungen und mehrere Todesfälle, die jedoch nicht notwendigerweise im kausalen Zusammenhang zur Gentherapie standen) gemeldet worden waren. Obwohl sich ein Teil der Versäumnisse sicher mit den unterschiedlichen Melderichtlinien von NIH und Federal Drug Administration (FDA) erklären ließ,¹³ waren die Folgen für das Feld insgesamt verheerend. Es kam zu einem erheblichen Verlust der Glaubwürdigkeit, welcher die bereits zuvor kritische Haltung in weiten Teilen der Öffentlichkeit bestärkte. Auf regulatorischer Ebene wurden strengere Maßstäbe und klarere Richtlinien etabliert. Insgesamt gewann zudem die detaillierte Risiko-Nutzen-Abwägung für einzelne Therapieansätze noch größere Bedeutung.

Ein Jahr nach dem Tod von J. Gelsinger konnte die Gruppe um Alain Fischer in Paris dahingegen den ersten durchschlagenden Erfolg der Gentherapie bei Kindern mit dem schweren X-chromosomal gebundenen Immundefizienzsyndrom SCID-X1 vermeiden. Durch retroviralen Gentransfer einer funktionellen Kopie der „common γ chain“, eines essenziellen Bestandteils des Interleukin-2-Rezeptors sowie weiterer Zytokinrezeptoren, der bei diesen Kindern fehlt,

11 Tumorerkrankungen werden oft auch als „erworbene genetische Erkrankungen“ angesehen.

12 www.asgt.org/meeting_archives/am00/presaddress.php [09. 11. 2010].

13 Vgl. Tröhler, 2000 und Thompson, 2000. Zwar bestanden Meldepflichten bei Zwischenfällen, so genannte „serious adverse events“ (SAE), sowohl gegenüber der FDA als auch dem NIH, jedoch nach sehr unterschiedlichen Standards. Während der FDA nur solche SAE gemeldet werden mussten, für die ein Zusammenhang mit der Gentherapie wahrscheinlich oder erwiesen war, mussten dem NIH alle SAE gemeldet werden „regardless of whether or not they are thought to be related to the gene transfer intervention“.

wurde in Paris eine vollständige Korrektur des genetischen Defekts und des damit verbundenen Phänotyps erreicht (Hacein-Bey-Abina et al., 2002; Hacein-Bey-Abina et al., 2010). Diese Ergebnisse konnten in einer vergleichbaren Studie, initiiert von Adrian Thrasher und Kolleginnen und Kollegen in London, reproduziert werden (Gaspar et al., 2004; Gaspar et al., 2011). Während unbehandelte SCID-X1-Patienten¹⁴ nur unter Isolationsbedingungen leben können, trotzdem häufig unter schweren Infektionen leiden, massive Retardationen aufweisen und selten das 20. Lebensjahr erreichen, können fast alle der inzwischen 20 SCID-X1-Kinder, die in Frankreich und Großbritannien behandelt wurden, ein weitgehend normales Leben führen.

Trotzdem war es gerade die zunächst so erfolgreiche Pariser Studie, die auch durch ihre schweren Rückschläge in die Schlagzeilen geriet: Das plötzliche Auftreten von akuten T-Zell-proliferativen Erkrankungen (Leukämien) bei inzwischen vier von neun erfolgreich behandelten Kindern konnte auf eine Nebenwirkung des Gentransfers zurückgeführt werden (Hacein-Bey-Abina et al., 2003; Hacein-Bey-Abina et al., 2008).¹⁵ Auch in der Londoner Studie trat in einem der Patienten eine Leukämie auf (Howe et al., 2008). In vier der fünf Fälle waren die malignen Klone vergleichsweise sensitiv gegenüber chemotherapeutischen Agenzien, sodass die betroffenen Patienten durch Chemotherapie in anhaltende komplette Remissionen gebracht werden konnten. Relativ unerwartet war dabei, dass auch nach der Chemotherapie bei diesen vier Patienten genügend genetisch korrigierte (Vorläufer-)Zellen im Knochenmark oder Thymus verblieben, um weiterhin einen therapeutischen Effekt im Hinblick auf die Grunderkrankung (SCID-X1) zu gewährleisten. Einer der vier betroffenen Pariser Patienten benötigte jedoch eine allogene Blutstammzelltransplantation, die mit so schweren Nebenwirkungen einherging, dass er in ihrer Folge verstarb (Cavazzana-Calvo/Fischer, 2007; Hacein-Bey-Abina et al., 2008). Der klinische Erfolg der SCID-X1-Studie bestätigte das prinzipiell kurative Potenzial der Gentherapie bei monogen bedingten Krankheiten im hämatopoetischen System (siehe auch Kapitel 3.4.1).

Kurze Zeit später konnten diese Ergebnisse auch bei anderen schweren Immundefekten wie Adenosindeaminase-Mangel (ADA-SCID), Chronischer Granulomatose (CGD) oder Wiskott-

14 Da es sich um eine rezessive Mutation auf dem X-Chromosom handelt und Betroffene kaum das Erwachsenenalter erreichen, sind von der Krankheit praktisch nur Jungen betroffen.

15 Die Nebenwirkung bestand in der Aktivierung von Onkogenen infolge der benachbarten Insertion des mit starken Enhancer-Elementen ausgestatteten retroviralen Vektors; ausführlicher zur so genannten Insertionsmutagenese siehe auch Kapitel 3.3.4.

Aldrich-Syndrom (WAS) reproduziert werden.¹⁶ Insofern stellten diese Ergebnisse den lange ersehnten „proof of principle“ dar. Allerdings wurden mittlerweile auch in der CGD- und der WAS-Studie schwere Nebenwirkungen festgestellt, für die eine kausale Rolle der Genmodifikation, insbesondere des verwendeten gammaretroviralen Vektors, gezeigt wurde beziehungsweise wahrscheinlich ist (Stein et al., 2010; Press release MHH vom 11.11.2010¹⁷), sodass die Frage der unerwünschten Nebenwirkungen weiter auf der Tagesordnung bleibt. Dagegen wurden aus der Mailänder ADA-SCID-Studie trotz eines vergleichbaren Studiendesigns und der Benutzung ähnlicher Gentransfervektoren bisher keine schweren Nebenwirkungen berichtet, obwohl einige Patienten bereits vor mehr als zehn Jahren behandelt wurden (Aiuti et al., 2009). Ob diesen unterschiedlichen Ergebnissen krankheitsspezifische Ursachen, zum Beispiel durch Vorschädigungen der Blutstammzellen, zu Grunde liegen, wird derzeit noch erforscht.

Infolge dieses ambivalenten Erfolges wird seit Beginn des 21. Jahrhunderts an breiter Front an einer Verbesserung der existierenden Technologien für den Gentransfer gearbeitet. Inzwischen scheint diese Entwicklung die ersten Früchte zu tragen, zum Beispiel in Form vielversprechender klinischer Ergebnisse in einer Reihe von Studien bei unterschiedlichsten Grunderkrankungen und mit verschiedenen Vektorsystemen.

Bereits Mitte der 1990er Jahre begann sich die wissenschaftliche Gemeinschaft im Bereich der Gentherapie zu institutionalisieren: Die Vorläuferorganisation der European Society for Gene and Cell Therapy wurde 1993 gegründet, 1996 folgte die American Society of Gene Therapy.¹⁸ In Deutschland gründete sich 1994 die Deutsche Gesellschaft für Gentherapie (DG-GT) als Vereinigung forschender Ärzte und Naturwissenschaftler, die in diesem Bereich wissenschaftlich aktiv sind.¹⁹

Eine erste Marktzulassung eines gentherapeutischen Produktes erfolgte im Oktober 2003 im Bereich der Tumorerkrankungen: In der VR China wurden die weltweit ersten kommerziellen Gentherapieprodukte für die klinische Anwendung lizenziert – Gendicine® von SiBiono Genetech²⁰ sowie Oncorine® durch die Firma Shanghai Sunway Biotech (siehe auch Kapitel 3.4.2).

16 Vgl. Aiuti et al., 2002; Gaspar et al., 2006; Ott et al., 2006; Boztug et al., 2010.

17 www.mh-hannover.de/46.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=1798&tx_ttnews%5BbackPid%5D=45&chash=41f20d5263 [04. 03. 2011].

18 Seit 2010: American Society of Cell and Gene Therapy.

19 www.dg-gt.de [10. 11. 2010].

20 www.sibiono.com [13. 04. 2011, die Website ist derzeit nur auf chinesisch verfügbar].

3.2 Status quo klinischer Gentherapiestudien

Die Gentherapie wird als ein medizinisches Behandlungsverfahren mit Gentransfer-Arzneimitteln eingestuft und unterliegt als solches dem Arzneimittelgesetz (AMG); infolge dessen müssen vor der Zulassung eines neuen Medikamentes klinische Studien zur Wirksamkeit und Toxizität von Arzneimitteln am Menschen durchlaufen und erfolgreich abgeschlossen werden (zur rechtlichen Zulassung siehe Kapitel 5). Klinische Studien werden üblicherweise in vier Phasen unterteilt (vgl. u. a. DFG, 2007:30f.):

- ▶ In der Phase I wird zunächst an einer kleinen Zahl von gesunden Probandinnen und Probanden die Verträglichkeit beziehungsweise Toxizität von neuen Wirkstoffen geprüft; bei Gentherapiestudien werden allerdings derzeit auch in Phase I keine gesunden Probandinnen und Probanden eingeschlossen.
- ▶ Aufbauend auf den Ergebnissen der Phase I wird in Phase II an einer größeren Zahl von Studienteilnehmenden die optimale Dosis festgestellt.
- ▶ In Phase III wird die eigentliche Wirkung an einer für eine statistisch valide Auswertung ausreichend großen Zahl von Patientinnen und Patienten mit bestimmten Ein- und Ausschlusskriterien bestimmt. Hierzu gehört gegebenenfalls der Vergleich mit einem Scheinmedikament ohne wirksame Inhaltsstoffe (Placebo).
- ▶ Erst auf Basis einer erfolgreichen Phase-III-Studie ist die Zulassung eines neuen Arzneimittels möglich. Danach können die Wirkungen einer neuen Therapie in ihrer zugelassenen Anwendung weiter untersucht beziehungsweise beobachtet werden. Man spricht dann von einer so genannten Phase-IV-Studie.

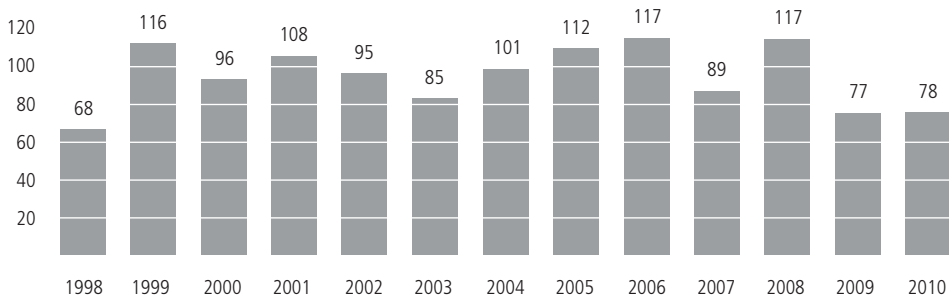
In der Bundesrepublik gibt es seit einigen Jahren am Zentrum Klinische Studien, Universitätsklinikum Freiburg, das Deutsche Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Dieses Register hatte bis 2005 einen sehr guten Überblick über die in Deutschland laufenden und abgeschlossenen klinischen Gentherapiestudien erarbeitet, scheint aber seit einiger Zeit keine Daten mehr zu erheben.²¹ International bietet ein von der Fachzeitschrift „The Journal of Gene Medicine“ (Wiley) jährlich aktualisiertes Verzeichnis²² die vollständigste Datensammlung zu

21 www.dereg.de [10. 11. 2010].

22 www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/ [26. 04. 2011].

Gentherapiestudien. Auch wenn einige Länder keine oder nur unvollständige Daten bereitstellen, kann man sich anhand der Wiley-Datenbank einen sehr guten Überblick sowohl über die qualitative und quantitative Entwicklung der Gentherapie wie auch über die regionale Verteilung der laufenden Studien verschaffen (siehe Kapitel 9.2, Indikator 7). In dieser Datenbank sind mit Stand vom März 2011 circa 1700 internationale Gentherapiestudien verzeichnet. Die Entwicklung der letzten 13 Jahre illustriert Abbildung 2:

Abbildung 2: Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998

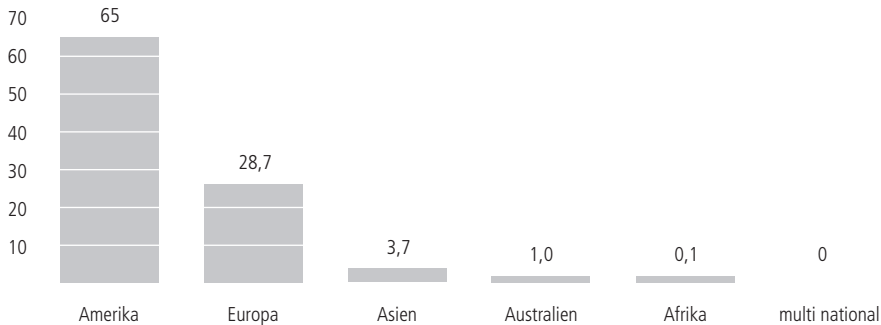


Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011; die Daten des letzten Jahres sind infolge der Meldeverzögerungen stets unvollständig.

Die geografische Verteilung der in der Wiley-Datenbank aufgeführten Gentherapiestudien zeigt eine deutliche Vormachtstellung der Vereinigten Staaten mit 63,7 %. Auch wenn diese Zahlen dadurch beeinflusst sind, dass die USA über das am längsten funktionierende und zuverlässigste Studienregister im Bereich der Gentherapie verfügen, während andere Länder gar keine Studien an die Datenbank melden, ist der Abstand zu den folgenden Ländern doch eindeutig. Die europäischen Staaten werden mit circa 29% der Studien geführt, Asien mit knapp 4%. Allerdings liegen für wichtige Staaten wie China und Russland keine oder nur sehr unvollständige Daten vor.

Innerhalb Europas dominiert unverändert Großbritannien mit fast 12% der weltweiten Studien vor Deutschland (4,6%) und der Schweiz (knapp 3%). Deutschland liegt somit weiterhin auf dem dritten Platz weltweit – circa jede 20. der bis 2010 registrierten Studien wurde hier durchgeführt.

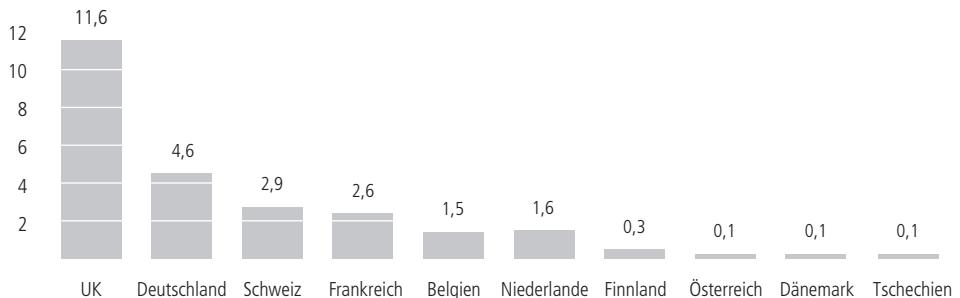
Abbildung 3: Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien (in Prozent)



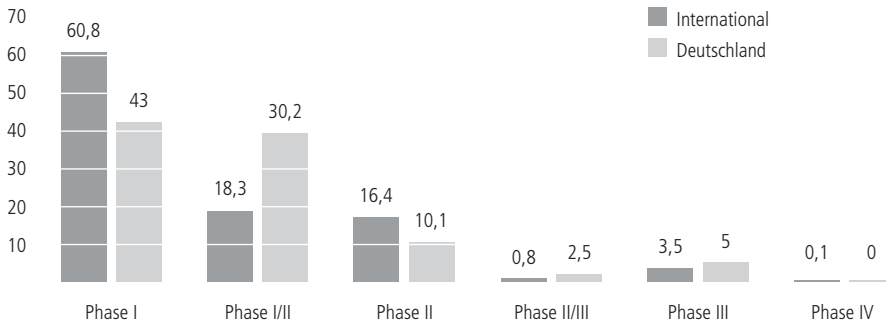
Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011.

Bei nahezu vier Fünftel aller bisher durchgeführten klinischen Studien handelte es sich um Studien der Phasen I beziehungsweise I/II (1347 Studien = 79,1%); 293 Studien (17,2%) entfielen auf die Phasen II (279) beziehungsweise II/III (13). Nur 59 Studien erreichten bisher die Phase III (3,5%), zudem gab es zwei Phase-IV-Studien. Insgesamt lässt sich zusammenfassen, dass die große Mehrheit der Studien nach wie vor das Ziel verfolgt, die prinzipielle Anwendbarkeit im Menschen („first in man“) und im Folgenden die generelle Machbarkeit und Sicherheit („feasibility and safety“) der entwickelten gentherapeutischen Strategien zu prüfen.

Abbildung 4: Verteilung klinischer Studien in Europa (in Prozent)



Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011, im weltweiten Vergleich.

Abbildung 5: Verteilung der Gentransferstudien nach Phasen (in Prozent)

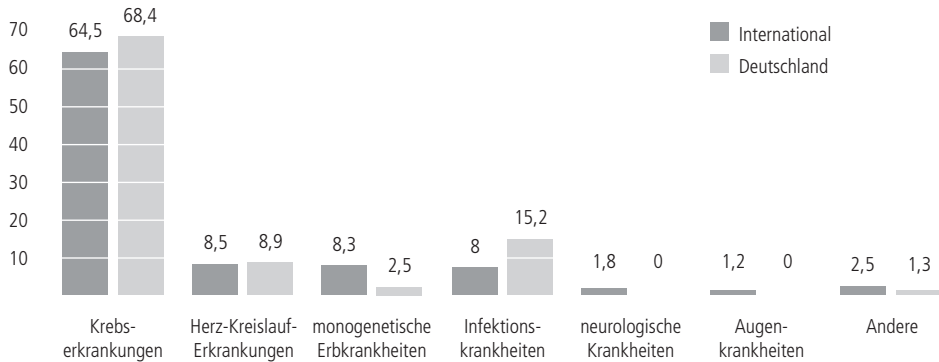
Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011; es werden alle Studien gezählt, die bewilligt beziehungsweise initiiert worden sind.

Bis zur Zulassung einzelner Arzneimittel und zur breiten Anwendung werden, sowohl in Europa als auch in den USA, wohl noch einige Jahre vergehen.²³ Eine Sonderrolle könnten allerdings gentherapeutische Konzepte bei seltenen Immundefizienzen wie ADA-SCID (siehe unten) einnehmen. Vorausgesetzt die klinische ADA-Studie verläuft weiter erfolgreich, könnte die Gentherapie-Behandlung einen Orphan-Drug-Status bekommen, welcher eine vereinfachte Form der Marktzulassung darstellt.

Ein Blick auf die Indikationen, für die weltweit gentherapeutische Strategien entwickelt wurden, ergibt folgendes Bild: Schon seit mehreren Jahren liegt der Anteil onkologischer Erkrankungen stabil bei circa zwei Drittel aller in Gentherapiestudien behandelten Krankheiten (siehe Kapitel 9.2, Indikator 8). Dagegen kommen nach dem neuesten Stand die genetisch bedingten (monokausalen) Krankheiten – als die klassische Indikation der Gentherapie – auf etwas über 8% und liegen damit hinter kardiovaskulären Erkrankungen (8,5%). Die letzte größere Indikation stellen Infektionskrankheiten (vor allem AIDS) mit 8% dar, während neurologische Erkrankungen (1,8%) und Augenkrankheiten (1,2%) zusammengekommen noch hinter den so genannten Genmarkierungsstudien (2,9%) liegen (siehe Abbildung 6), allerdings ein großes Wachstumspotenzial haben.

23 Die überraschende Zulassung des ersten Gentherapieproduktes (Gendicine®) in China im Jahr 2003 wurde bereits kurz erwähnt.

Abbildung 6: Indikationen für gentherapeutische Studien (in Prozent)



Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011; es werden alle Studien gezählt, die bewilligt beziehungsweise initiiert worden sind.

Im Vergleich zur internationalen Situation unterscheidet sich die bundesdeutsche Forschungslandschaft aktuell nur leicht: Den weitaus größten Anteil bilden auch hier Studien zu Krebs-erkrankungen; an zweiter Stelle folgen jedoch schon die Infektionskrankheiten mit 15,2%, die damit deutlich über dem internationalen Durchschnitt liegen. An dritter Stelle stehen die Herz-Kreislaufferkrankungen. Derzeit sehr wenig (bis gar nicht) beforscht werden in Deutschland dagegen gentherapeutische Interventionen für neurologische sowie okuläre Erkrankungen.

Die Verteilung der Indikationen spiegelt offensichtlich bis zu einem gewissen Grad auch die gesamtgesellschaftliche Relevanz der verschiedenen Krankheitsbilder (und damit auch die Bereitstellung von Forschungsgeldern in den verschiedenen Bereichen) wider. Allerdings spielen angesichts der Komplexität der Methoden und des teilweise hohen Risikos beziehungsweise einer schwierigen Risiko-Nutzen-Analyse immer wieder auch andere Faktoren eine Rolle. So lässt sich die Anwendung eines potenziell riskanten Behandlungsverfahrens vor dem Hintergrund lebensbedrohlicher Krankheiten (Krebs, schwere Immundefizienzsyndrome) eher rechtfertigen, als im Kontext beherrschbarer Erkrankungen. Aber auch die potenzielle Erreichbarkeit verschiedener Gewebe ist von Bedeutung. Nicht zufällig waren es Krankheiten des hämatopoetischen Systems, die als erste gentherapeutisch angegangen wurden. Auch die relativ rasante Entwicklung in den letzten Jahren von gen- und zelltherapeutischen Verfahren zur Behandlung von neurolo-

gischen Krankheiten wie auch Augenerkrankungen steht sicher in Zusammenhang mit der vergleichsweise guten Zugänglichkeit beziehungsweise dem Immunprivileg der betroffenen Organe.

3.3 Aktueller wissenschaftlich-technischer Stand

Im Folgenden wird der derzeitige wissenschaftlich-technische Stand der Gentherapie dargestellt (siehe auch Kapitel 9.2, Indikator 3). Vor diesem Hintergrund werden die Realisierungschancen einzelner Konzepte analysiert. Die Darstellung beginnt mit einem kurzen Überblick über verschiedene gentherapeutische Wirkprinzipien, um sich dann unterschiedlichen Vektoren zu widmen. Die Entwicklung der Vektortechnologie stellt weiterhin eine der Grundvoraussetzungen für den Erfolg und die breite klinische Anwendung der Gentherapie dar (Mulligan, 1993).²⁴ Konzeptionell wird bei der Beschreibung unterschiedlicher Vektoren das Grundprinzip der „klassischen“ Aufteilung in virale und nicht-virale Vektoren beibehalten (siehe Einleitung zu Kapitel 3), obwohl die Kooperation von „Vektorologen“ aus beiden Sparten als besonders vielversprechend angesehen wird (Walker et al., 2005; Wagner, 2008). Es folgt ein kurzer Exkurs in das komplexe Thema der Gestaltung von Transgenkassetten, bevor Aspekte präklinischer Prüfverfahren erörtert werden.

3.3.1 Prinzipielle Wirkprinzipien eines Gentransfers

Das generelle Ziel der somatischen Gentherapie besteht darin, einen genetischen Defekt in pathophysiologisch relevanten Zellen des Körpers zu korrigieren.²⁵ Eine genetische Modifikation von Keimbahnzellen wird dabei ausdrücklich nicht angestrebt und ist auch nicht erwünscht. Es handelt sich also um eine kausale Therapie des genetischen Defekts, die sich aber auf die betroffenen Patientinnen und Patienten beschränkt und nicht dritte Personen oder die direkten Nachkommen betrifft. In praktischer Hinsicht bedeutet dies, dass eine ausreichend große Zahl von Zellen genetisch korrigiert werden muss, um einen therapeutischen Effekt zu erzielen.²⁶ Im Rahmen der Gentherapie werden eine ganze Reihe verschiedener Ansätze verfolgt, die sich aber auf einige wenige Wirkprinzipien zusammenfassen lassen:

24 Unter Gentherapeuten wird der Gentherapie-Pionier Inder Verma gern mit dem Satz zitiert: „There are only three problems in gene therapy – delivery, delivery, and delivery.“ (Jaroff, 1999)

25 Einen Sonderfall stellen Genmarkierungsstudien dar, die dem besseren Verständnis der Entstehung bzw. Ausbreitung von Krankheiten und/oder der Entwicklung effizienterer Therapieansätze dienen.

26 Zum Beispiel besteht die menschliche Leber aus eins bis drei Billionen ($1\text{--}3 \times 10^{12}$) Zellen.

a) Genmarkierung – genetische Markierung von Zellen, in der Regel durch Insertion eines Gentransfervektors in das Zellgenom. Genmarkierungsstudien dienen zumeist der Ermittlung des therapeutischen Nutzens und des Risikos einer gegebenen Behandlungsstrategie.

b) Genersatz, „replacement“²⁷ – Die ursprüngliche Idee der Therapie mit Genen bestand darin, ein defektes Gen zu reparieren beziehungsweise zu ersetzen. Da eine solche Genkorrektur in situ aus praktischer Sicht sehr kompliziert ist, sind klinische Studien dazu noch nicht in Sicht. Als technisch wesentlich einfacher stellt sich die Addition einer funktionellen Genkopie in das Genom der Zielzellen mit Hilfe eines Gentransfervektors dar. Allerdings funktioniert ein solcher Ansatz nur im Falle rezessiver monogen bedingter Krankheiten. Außerdem ist zu beachten, dass die eingebrachte Genkopie nicht der natürlichen Expressionskontrolle unterliegt, sodass das Verfahren nicht einfach anwendbar ist, wenn eine sehr genaue Steuerung der Expression notwendig ist. Vielversprechende neue Ansätze für einen zukünftigen Genersatz stellen gerichtete gentherapeutische Ansätze im Sinne einer „Genchirurgie“ dar (s. unten).

c) Geninhibition – Ansätze zur Unterdrückung bestimmter Gene dienen verschiedenen Zielen: Zum einen können solche Verfahren benutzt werden, um defekte dominante Gene auszuschalten, beispielsweise bei monogen bedingte Krankheiten oder bei erworbenen genetischen Erkrankungen wie Krebs oder HIV. Alternativ können Gene supprimiert werden, um die Zelle gegen äußere Pathogene resistent zu machen, wie im Falle des als Ko-Rezeptor für HIV dienenden CCR5. Die Ausschaltung von Genen kann direkt durch ihre physische Zerstörung (im Sinne eines genetischen „knock out“) sowie durch die Hemmung der Expression über RNA-Interferenz („knock down“) oder indirekt durch die Expression inhibitorischer Moleküle erfolgen.

d) Genaddition – Der Einsatz von Gentransfervektoren eröffnet die Möglichkeit, eine Zelle mit einem völlig „neuen“ Gen²⁸ auszustatten, welches diese zum Beispiel vor Pathogenen schützt oder ihre Anwendbarkeit für zelltherapeutische Verfahren verbessert.²⁹ Beispiele hierfür sind:

27 Im engeren Sinne trifft die Bezeichnung nicht für alle der unter diesem Begriff subsumierten Verfahren zu, hat sich aber für unterschiedliche Verfahren zur Wiederherstellung einer Zellfunktion eingebürgert.

28 Neu bedeutet hier, dass die Gene in den entsprechenden Zielzellen zu diesem Zeitpunkt nicht oder nicht mehr exprimiert werden.

29 Diese Eingriffe dienen ausschließlich therapeutischen Zwecken. Sie sind abzugrenzen von Verfahren des „genetic enhancement“ (siehe Kapitel 7.2).

- ▶ Die Aufrüstung von Zellen des Immunsystems mit neuen Erkennungsmolekülen (Rezeptoren), die in anderen Patientinnen und Patienten erfolgreich Krebszellen oder Viren attackiert hatten.
- ▶ Ausstattung von virusinfizierten oder Tumorzellen mit Genen, die Abwehrzellen des Immunsystems anlocken.
- ▶ Das Einschleusen so genannter Suizidgene oder anderer inhibitorischer Gene mit dem Ziel der Zerstörung beziehungsweise Inhibition von Tumorzellen.
- ▶ Der Einbau von Selektionsgenen in genetisch modifizierte Zellen. Diese Gene können nach Infusion einen Selektionsvorteil in vivo, beispielsweise gegenüber einem bestimmten Wirkstoff, vermitteln, sodass genetisch modifizierte Zellen gezielt expandiert werden können. Alternativ können negative Selektionsgene (Suizidgene) eingebracht werden, um genetisch modifizierte Zellen im Falle des Auftretens unerwünschter Nebenwirkungen gezielt entfernen zu können.

3.3.2 Gentransfervektoren

Wie bereits dargelegt, dienen Vektoren dazu, das Transgen möglichst effizient in die jeweilige Zielzelle einzuschleusen. Zugleich übernehmen Kontrollelemente im Vektor, die entweder aus dem Ursprungsvirus stammen oder gezielt in den Vektor eingefügt wurden, die Regulation der Expression des Transgens in der Zielzelle. Es existieren eine ganze Reihe unterschiedlicher Methoden des Gentransfers, die sich jedoch alle den beiden grundlegenden Verfahren – viralem und nicht-viralem (bzw. physiko-chemischen) Gentransfer zuordnen lassen.

3.3.2.1 Virale Vektoren

Wie der Name schon sagt, macht man sich bei viralen Vektoren die Eigenschaften von Viren zu Nutze, um einen effizienten Gentransfer zu gewährleisten. Dabei können folgende Eigenschaften von Viren, in der Regel in modifizierter Form, ausgenutzt werden:

- ▶ ihr hohes Replikations- beziehungsweise Vermehrungspotenzial, welches vor allem im Zuge der Vektorherstellung erwünscht ist. Für den eigentlichen Gentransfer sind die Vektoren in der Regel replikationsinkompetent³⁰.

30 Es gibt auch Therapieansätze mit replizierenden Viren, vor allem in der Onkologie (onkolytische Viren).

- ▶ die Möglichkeit der Verpackung der zu übertragenden genetischen Information in biologische Nanopartikel (Durchmesser –20 bis 200 nm).
- ▶ die effiziente Übertragung der Nukleinsäure durch die Viruspartikel (Virionen) in die Zielzelle; idealerweise kann das Zielzellspektrum über die viralen Hüllproteine genau spezifiziert werden.

Nach der Aufnahme der Viruspartikel durch die Zielzelle kommt es zu einer Reihe weiterer, oft spezifischer molekularer Interaktionen im Zytoplasma beziehungsweise Zellkern der Zielzelle. Diese werden auf der Basis der Fortschritte der molekularen Virologie in den letzten Jahren immer besser verstanden und können dadurch zunehmend beeinflusst werden. Dies ist umso wichtiger, da jeder einzelne Schritt einen nachhaltigen Einfluss auf die Effizienz und die Spezifität des Gentransfers haben kann. Die derzeit wichtigsten Forschungsschwerpunkte im Bereich der viralen Vektorologie lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- ▶ Entwicklung sicherer und effizienter Verfahren für die Vektorproduktion in so genannten Verpackungszellen
- ▶ Modifikation viraler Hüll- beziehungsweise Oberflächenproteine, um eine spezifische(re) Wechselwirkung mit der gewünschten Zielzelle zu gewährleisten³¹
- ▶ Analyse der Wechselwirkungen zwischen viralem Vektor und zellulärem Umfeld mit dem Ziel der Verbesserung der Persistenz verschiedener Vektoren bei gleichzeitiger Minimierung ihres Einflusses auf die Zellphysiologie
- ▶ Design von virus- und zellkompatiblen Expressionskassetten, die eine dauerhafte, idealerweise gewebespezifische Expression gewährleisten

Für unterschiedliche Anwendungen stehen zwei sich prinzipiell unterscheidende Typen viraler Vektoren zur Verfügung – stabil in das Zellgenom integrierende Vektoren (a) sowie Vektoren, die vornehmlich episomal in der Zelle vorliegen (b):

31 Prinzipiell kann die Spezifität von Vektoren auf zwei Wegen erhöht werden: durch „targeting“ (Erhöhung der Spezifität für die Zielzelle, zum Beispiel durch Kopplung mit hochspezifischen Antikörpern) oder durch „detargeting“ (Verringerung der Bindungswahrscheinlichkeit an andere als die Zielzellen).

a) *Obligatorisch integrierende* Vektoren werden von Retroviren abgeleitet (Baum et al., 2006b). Dabei handelt es sich um eine große Familie von Einzel(+)-Strang RNA-Viren, bei denen die Integration in das Zielzellgenom einen essenziellen Schritt des Lebenszyklus darstellt. Diese Integration wird durch ein spezielles retrovirales Enzym, die Integrase, vermittelt, die zu diesem Zweck mit spezifischen Sequenzen im Virus, respektive Vektorgenom interagieren muss. Dagegen weist die Integrase keine ausgeprägte Spezifität für die Zielsequenz im Genom auf, die Integration erfolgt also weitgehend beliebig (Suzuki/Craigie, 2007). Jedoch kann der so genannte Präintegrationskomplex, der aus viralen Proteinen und dem viralen Genom gebildet wird, je nach Virustyp unterschiedliche Eigenschaften besitzen und auf verschiedene zelluläre Kofaktoren zurückgreifen. Dies resultiert für verschiedene Retroviren beziehungsweise daraus abgeleitete Vektoren in sehr unterschiedlichen Integrationspräferenzen (Mitchell et al., 2004; Derse et al., 2007). Dies kann deshalb von Bedeutung sein, da die Genotoxizität als wichtigste unerwünschte Nebenwirkung und dosislimitierender Faktor des retroviralen Gentransfers anzusehen ist.³² Als Genotoxizität eines Vektors wird die Möglichkeit der Aktivierung oder Suppression der Expression von Genen bezeichnet, die sich in der Nachbarschaft der Integrationsstelle des Vektors befinden (Baum et al., 2003; Baum et al., 2006a).

Da es sich bei den meisten Retroviren um potenzielle Pathogene für den Menschen handelt, wurden die abgeleiteten Vektoren so modifiziert, dass sie nicht mehr replikationskompetent sind, sich also im Wirtsorganismus nicht mehr vermehren können. Das Grundprinzip der Herstellung replikationsdefekter Partikel ist bei vielen viralen Vektoren sehr ähnlich (Kay et al., 2001). Der Vektor enthält nur die Anteile des viralen Genoms, die für die Verpackung des Genoms in die Viruspartikel sowie gegebenenfalls die Integration in das Zielzellgenom essenziell sind. Sequenzbereiche, die für virale Proteine kodieren, werden soweit möglich aus dem Genom entfernt. Die für die Generierung infektiöser Viruspartikel notwendigen Strukturproteine und Enzyme werden in einer so genannten Verpackungszelle in trans zur Verfügung gestellt. Generierte Vektorpartikel sind somit nur zu einer einzigen Infektion der Zielzelle in der Lage. Da es sich nicht um einen tatsächlichen Infektionszyklus handelt, wird der Prozess in diesem Fall Transduktion genannt.

Als Beispiele für obligatorisch integrierende Vektoren aus der Familie der Retroviren seien Gammaretroviren, Alpharetroviren und Lentiviren aus der Unterfamilie der Orthoretroviren

32 Vgl. Li et al. 2002; Hacein-Bey-Abina et al., 2008; Howe et al., 2008; Stein et al., 2010.

sowie Foamyviren (auch Spumaviren) als einzige Gattung der Unterfamilie der Spumaviren genannt: Die *Gammaretroviren* (z. B. Mausleukämievirus, MLV) besitzen ein sehr kleines und einfach strukturiertes Genom, welches aus nur drei Genen besteht. Das so genannte *gag*-Gen (für *group antigen*) kodiert für die Strukturproteine des Viruskapsids, das *pol*- (*polymerase*) Gen für die viralen Enzyme (u. a. Integrase, Protease) und schließlich das *env*- (*envelope*) Gen für das Hüllprotein, welches die Wirtsspezifität definiert. Die beiden erst genannten Gene kodieren Polyproteine, welche durch die Protease prozessiert werden müssen, um ihre Funktion erfüllen zu können.

Gammaretroviren sind bereits recht lange bekannt; die stabile Integration in das Wirtsgenom machte sie bereits in den 1980er Jahren zu interessanten Gentransfervektoren, insbesondere für die genetische Modifikation von Stammzellen. Entsprechend wurden alle Gentherapie- und Markierungsstudien, die einer stabilen Integration bedurften, bis Mitte der 2000er Jahre mit gammaretroviralen Vektoren durchgeführt (Alexander et al., 2007; Alton et al., 2007; Edelstein et al., 2007). Insgesamt erwiesen sich die gammaretroviralen Vektoren in einer Reihe klinischer Studien wie auch zellbiologischer Forschungsansätze als effizientes und vielseitiges Gentransfersystem. Allerdings weisen MLV-abgeleitete Vektoren spezifische Nachteile auf. Dazu zählt insbesondere ihre Unfähigkeit, ruhende Zellen zu transduzieren (Suzuki/Craigie, 2007). Auch ihre relative „Vorliebe“, im Zielzellgenom in der Nähe von Genpromotoren zu integrieren (Wu et al., 2003; Cattoglio et al., 2007), gilt als Nachteil, da damit ein höheres Sicherheitsrisiko verbunden ist (Montini et al., 2009; Modlich et al., 2009). Dass die Genotoxizität integrierender Vektoren nicht vernachlässigt werden darf, zeigten die schweren Nebenwirkungen, die bei mehreren, aus therapeutischer Sicht weitgehend durchaus erfolgreichen Gentherapiestudien beobachtet wurden (siehe unten).

Traditionell hat Deutschland eine führende Rolle bei der Entwicklung gammaretroviraler Vektoren inne, die zu einem nicht geringen Teil auf der Arbeit des kürzlich verstorbenen, hervorragenden Zellbiologen und Virusgenetiklers Wolfram Ostertag beruht. Viele Arbeiten zielten auf eine Verbesserung der Genexpression durch retrovirale Vektoren.³³ Hier wurden wesentliche Beiträge im Bereich der Analyse der Sicherheit gammaretroviraler Vektoren, insbesondere zum

33 Vgl. Grez et al., 1990; Baum et al., 1995; Hildinger et al., 1999; Unsinger et al., 2001; Schambach et al., 2006a; Schambach et al., 2007; Zychlinski et al., 2008.

Integrationspektrum³⁴ und zur Genotoxizität geleistet. Darauf aufbauend wurden sicherheits-optimierte, so genannte selbstinaktivierende (SIN-)Vektoren entwickelt sowie Methoden zu ihrer Produktion etabliert.³⁵ Auch zur Änderung des Zielzellspektrums durch Pseudotypisierung mit fremden oder modifizierten Hüllproteinen gab es wichtige Beiträge deutscher Gruppen.³⁶ Anzumerken ist schließlich, dass die erste europäische gammaretrovirale Genmarkierungsstudie 1996 an der Universitätsklinik Freiburg initiiert wurde und in Deutschland mit der Firma EUFETS in Idar-Oberstein eine der wenigen europäischen Firmen ansässig ist, die in der Lage ist, gammaretrovirale Vektoren in GMP-Qualität für nationale und internationale klinische Studien zu produzieren.

Lentiviren kamen vor allem mit der Entdeckung des AIDS-Erregers *Human Immunodeficiency Virus* (HIV) in den Fokus der Forschung. Seitdem wurde kaum ein Virus so gut erforscht wie HIV. Es handelt sich dabei um ein komplexes Retrovirus, welches neben den drei für einfache Retroviren bekannten, oben genannten Genen (*gag*, *pol*, *env*) eine Reihe zusätzlicher, akzessorischer Gene enthält, die teilweise wichtig für die Pathogenese von AIDS sind. Die Idee, HIV als Grundlage für Gentransfervektoren zu benutzen, schien zunächst abwegig und für klinische Anwendungen inakzeptabel. Inzwischen hat sich aber gezeigt, dass sich HIV- (wie auch von anderen Immundefizienzviren) abgeleitete, lentivirale Vektoren in mancher Hinsicht besser für die genetische Modifikation verschiedener Zielzellen eignen als gammaretrovirale Vektoren (Naldini et al., 1996). So lassen sich mit HIV-abgeleiteten Vektoren auch Zellen transduzieren, die sich gammaretrovirale Vektoren gegenüber als resistent erwiesen haben. Zudem integrieren lentivirale Vektoren im Genom der Zielzelle seltener in Promotorbereiche von Genen, sodass sie eventuell weniger genotoxisch sind. Schließlich wurden die lentiviralen Vektoren aufgrund der natürlich höheren psychologischen Schwelle für ihren Einsatz in vielfältiger Weise sicherheits-optimiert. Einige der dabei benutzten Ansätze wurden inzwischen auch auf andere Vektoren einschließlich der gammaretroviralen Vektoren übertragen, sodass sich die Entwicklung der Lentivektoren letztlich positiv auf das gesamte Feld ausgewirkt hat.

34 Vgl. Laufs et al., 2003; Deichmann et al., 2007; Schmidt et al., 2007; Schwarzwaelder et al., 2007; Gabriel et al., 2009; Paruzynski et al., 2010.

35 Vgl. Kraunus et al., 2004; Schambach et al., 2006b; Schambach et al., 2007; Zychlinski et al., 2008; Loew et al., 2010a.

36 Vgl. von Kalle et al., 1994; Schnierle et al., 1997; Buchholz et al., 1998; Miletic et al., 1999; Stitz et al., 2000a; Stitz et al., 2000b; Engelstadter et al., 2001; Beyer et al., 2002; Watson et al., 2002; Sandrin et al., 2003; Hartl et al., 2005; Merten et al., 2005; Funke et al., 2008, 2009; Anliker et al., 2010.

Erste klinische Studien in Frankreich und den USA bestätigten die prinzipielle Eignung lentiviraler Vektoren für gentherapeutische Ansätze (Humeau et al., 2004; Cartier et al., 2009; Cavazzana-Calvo et al., 2010). So werden derzeit verstärkt lentivirale Vektoren in Gentherapie-studien eingesetzt, da sie nach gegenwärtigem Kenntnisstand das wohl überzeugendste Risiko-Nutzen-Verhältnis aufweisen. Jedoch zeigte sich in vitro (Modlich et al., 2009), dass auch lentiviralen Vektoren eine inhärente Mutagenität (und damit potenzielle) Genotoxizität innewohnt. Diese kann sich auch im Rahmen klinischer Gentherapiestudien manifestieren, wie kürzliche Befunde belegten (Cavazzana-Calvo et al., 2010). Außerdem wurde bisher noch keine grundlegende Lösung für die GMP-gerechte³⁷ Herstellung lentiviraler Vektoren im großen Maßstab gefunden.

In Deutschland arbeitet eine Reihe von Arbeitsgruppen an der Weiterentwicklung lentiviraler Vektoren, die zumeist auf HIV-1 oder SIV (*Simian Immunodeficiency Virus*) beruhen.³⁸ Oft beruhen Arbeiten zur Optimierung lentiviraler Vektoren auf Erkenntnissen aus grundlagenwissenschaftlichen Studien zum besseren Verständnis der HIV-Infektion.³⁹

Die Entwicklung *retroviraler Vektoren* auf der Basis von Spuma- beziehungsweise Foamyviren beruht hauptsächlich auf grundlagenwissenschaftlichen Vorarbeiten aus Deutschland.⁴⁰ Mit den Arbeiten der deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler kann sich nur die US-amerikanische Gruppe um Trobridge und Russell messen.⁴¹ Auch *Foamyviren* haben einen komplexeren Lebenszyklus und genomischen Aufbau als Gammaretroviren. Aufgrund eines hochinfektösen Hüllproteins und eines sehr stabilen Präintegrationskomplexes können sie auch Zellen effizient transduzieren, die sich nur sehr selten beziehungsweise langsam teilen (Heinkelein et al., 2002; Leurs et al., 2003). Für eine zukünftige klinische Anwendung sprechen

37 GMP – good manufacturing practice (Oberbegriff für die in der pharmazeutischen Herstellung geforderten Qualitätsstandards).

38 Vgl. Schnell et al., 2000; Wagner et al., 2000; Demaison et al., 2002; Scherr et al., 2002; Grunwald et al., 2004; Lucke et al., 2005; Muhlebach et al., 2005; Schambach et al., 2006b; Schambach et al., 2007; Scherr et al., 2007; Weber et al., 2008; 2010.

39 Vgl. Gross et al., 2000; Schnell et al., 2000; Wagner et al., 2000; Wodrich et al., 2001; Grunwald et al., 2004; Muller et al., 2004; Bohne et al., 2005; Lucke et al., 2005; Monse et al., 2006; Lampe et al., 2007; Münch et al., 2007; Sarkar et al., 2007.

40 Vgl. Enssle et al., 1996; Heinkelein et al., 2002; Leurs et al., 2003; Rethwilm, 2003; Juretzek et al., 2004; Picard-Maureau et al., 2004; Lochelt et al., 2005; Rethwilm, 2007; Wiktorowicz, 2009; Bodem et al., 2011.

41 Siehe die Arbeiten Trobridge et al. 2002; Trobridge/Russell, 2004; Trobridge et al. 2006; Trobridge et al., 2009.

überzeugende Daten bezüglich Effizienz und Sicherheit aus dem Großtiermodell.⁴² Allerdings sind die Verpackungssysteme bisher nicht ausgereift.

Kürzlich wurden erste Arbeiten zur potenziellen Nutzung von auf *Alpharetroviren* basierenden Vektoren für den Gentransfer vorgestellt (Suerth et al., 2010). Alpharetroviren haben das im Vergleich mit allen anderen Retroviren neutralste Insertionspattern, dürften also per se die geringste Genotoxizität aufweisen. Wie Suerth et al. (2010) zeigen konnten, lassen sich SIN-Alpharetrovirusvektoren sehr effizient herstellen und eignen sich ausgezeichnet zur Transduktion primärer menschlicher Zellen, unter anderen hämatopoetischer Stamm- und Vorläuferzellen. Auch wenn die Studien im Hinblick auf eine potenzielle klinische Anwendung natürlich noch sehr präliminär sind, zeigen sie doch, dass im Gebiet der Vektorentwicklung auch weiterhin mit völlig neuen Entwicklungen zu rechnen ist und dass Deutschland dabei eine nicht unwesentliche Rolle spielt.

b) *Episomal vorliegende, nicht-integrierende* Vektoren dienen als effiziente Fährten für den Transport des therapeutischen Gens in die Zelle beziehungsweise den Zellkern ohne regelhafte Integration in das Zielzellgenom; es kann aber mit sehr geringer Frequenz von circa 1 in 1.000 – 10.000 zu zufälligen Insertionen kommen. Da nicht-integrierende Vektoren in der Regel im Rahmen der Zellteilung verloren gehen würden, eignen sie sich insbesondere für Kurzzeitanwendungen wie beispielsweise die gezielte Zerstörung von Tumorzellen. Allerdings ist eine langfristige Persistenz in Geweben möglich, die sich nicht mehr teilen. Daher werden nicht-integrierende Vektoren auch für die Transduktion von Geweben wie Muskeln oder Leber benutzt, um genetische Defekte zu korrigieren. Schließlich können episomale Vektoren über ein eigenes Replikationssystem verfügen, sich also unabhängig von einer Integration ins Zielzellgenom vermehren. Wenn genügend Kopien in der Zelle vorliegen oder sich die episomalen Vektoren mit dem Genom assoziieren, gelangen die Vektoren im Rahmen einer Teilung in beide Tochterzellen, sodass eine stabile genetische Modifikation auch aktiv replizierender Gewebe gewährleistet werden kann. Allerdings findet diese stabile Persistenz von Episomen nur in einem Bruchteil der transfizierten Zellen statt und es gibt bei autonom replizierenden Episomen immer auch gewisse Sicherheitsbedenken. Als wichtigste episomale Vektoren gelten die folgenden:

42 Vgl. Kiem et al., 2007; Bauer et al., 2008; Erlwein/McClure, 2010; Kiem et al., 2010; Bauer et al., 2011.

Herpesviren zählen zu den größten bekannten Viren. Sie verfügen über ein vergleichsweise komplexes, doppelsträngiges DNA-Genom von mehreren Hundert Kilobasen Länge. Die episodale Persistenz dieser Viren ist Teil ihrer Pathogenität, sodass ihre Mechanismen nicht nur aus Sicht der theoretischen Virologie oder der Vektorologie von Interesse sind. So kann das virale Genom (Episom) mit Hilfe eines viralen Proteins an zelluläre Chromosomen anhaften. Mit dem Ziel der Vektorentwicklung lässt sich dieses Prinzip für einfache Plasmidvektoren adaptieren. Komplexere Herpesvirus-abgeleitete Vektoren greifen auf die virale Replikationsmaschinerie zurück. Deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben zum Beispiel in Form der Klonierung und genetischen Modifikation herpesviraler Genome in Bakterien entscheidende Beiträge zur Herpes-Vektorologie geleistet. Zentrale Forschungsaktivitäten zielen dabei auf die genetische Modifikation von Epstein-Barr-Virus (EBV) und Cytomegalievirus (CMV).⁴³ Aufgrund ihrer hohen Immunogenität (durch die Expression zahlreicher viraler Proteine) ist die genetische Modifikation von Tumorzellen eine potenziell vielversprechende Indikation herpesviraler Vektoren; für andere Anwendungen stellt die Immunogenität des Vektorsystems jedoch ein Problem dar.

Adenovirale Vektoren zählten mit zu den ersten therapeutisch verwendeten Gentransfervektoren. Es handelt sich ebenfalls um DNA-Viren, die jedoch viel kleiner als Herpesviren sind. Trotzdem ist ihre Verpackungskapazität mehr als fünfmal so groß wie die von Retroviren und beträgt mehr als 40 Kilobasen (kb). Auch lassen sich adenovirale Vektoren mit infektiösen Titern produzieren, die jene für retrovirale Vektoren um mehrere Größenordnungen übersteigen. Moderne adenovirale Vektoren enthalten keine residualen viralen Gene, wodurch sowohl die Sicherheit als auch die Verpackungskapazität erhöht wird (Kochanek et al., 1996; Kochanek et al., 2001; Jager et al., 2009). Allerdings sind adenovirale Vektorpartikel stark immunogen, zudem besitzen viele Menschen infolge der verbreiteten Präexposition (es handelt sich um klassische Erkältungsviren) eine bereits vorbestehende Immunität gegen Vektorpartikel (Lowenstein/Castro, 2003; Lowenstein, 2004). Einen schweren Schlag für die klinische Anwendung dieser Vektoren (und die Gentherapie insgesamt) stellte der Tod eines Studienpatienten in einer Studie zur Behandlung einer monogen bedingten Krankheit (OTC-Mangel) mit adenoviralen Vektoren im Jahr 1999 dar. Der Tod des jungen Probanden wurde retrospektiv auf eine massive

43 Vgl. Kempkes et al., 1995; Messerle et al., 1997; Delecluse et al., 1999; Jacobs et al., 2001; Adler et al., 2003; Borst/Messerle, 2003; Hettich et al., 2006; Hoffmann/Wildner, 2007; Pich et al. 2008; Kalla et al., 2010.

systemische Entzündungsreaktion zurückgeführt (Raper et al., 2003). Jedoch machte der Fall auch durch massive Verletzungen des Studienprotokolls und grundlegender Prinzipien der guten klinischen Praxis von sich reden.⁴⁴

Da Adenoviren im Unterschied zu Herpes- und Retroviren keine Lipidmembranhülle aufweisen, sind die Viruspartikel relativ stabil. Zudem besteht die Möglichkeit, die Oberfläche der Virionen gezielt chemisch zu modifizieren. Im Bereich der Oberflächenmodifikation finden sich auch viele Forschungsaktivitäten deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler (z. B. Wortmann et al., 2008; Prill et al., 2010). Bevorzugt zielen diese auf eine Minderung der angeborenen und erworbenen Immunantwort⁴⁵ sowie auf die Generierung verbesserter Verpackungszellen für die Vektorherstellung im Großmaßstab (Jager et al., 2009). Ihre Immunogenität macht adenovirale Vektoren zu interessanten Werkzeugen für die genetische Vakzinierung (Wortmann et al., 2008). Zudem wird das zunehmende Verständnis der gegen Adenoviren beziehungsweise abgeleitete Vektoren gerichteten Immunantwort genutzt, um (konditional) replikationskompetente adenovirale Vektoren für die Onkolyse oder zur Tumorstabilisierung einzusetzen. An dieser Stelle ist zu erwähnen, dass die beiden ersten für eine kommerzielle Anwendung zugelassenen Gentherapieprodukte Gendicine® (SiBiono Gene Tech) und H101 (Sunway) beide auf adenoviralen Vektoren basieren (mehr Details, siehe unten). Auch in Deutschland widmen sich mehrere Gruppen dem Einsatz adenoviraler Vektoren in der Onkologie, wobei vor allem eine erhöhte Tumorspezifität und Effizienz im Mittelpunkt stehen.⁴⁶ Von Vorteil für die klinische Anwendung adenoviraler Vektoren ist die große Zahl unterschiedlicher Serotypen, welche unterschiedliche Gewebetropismen zeigen (Hoffmann et al., 2007). Aufgrund der großen Verpackungskapazität werden sie zudem benutzt, um so genannte Hybridvektoren zu generieren, die die Vorteile unterschiedlicher Vektorsysteme vereinen sollen (Yant et al., 2002; Picard-Maureau et al., 2004; Ehrhardt et al., 2007).

Durch die jüngsten, erfolgreichen Studien zur Gentherapie von degenerativen Erkrankungen der Netzhaut⁴⁷ gelangten Vektoren auf der Grundlage der *Adeno-assoziierten Viren (AAV)* in den Mittelpunkt der Aufmerksamkeit. Diese sehr kleinen Vektoren zeichnen sich durch beson-

44 www.asgt.org/meeting_archives/am00/presaddress.php [25. 01. 2011].

45 Vgl. Schiedner et al., 2003; Jiang et al., 2004; Kreppel et al., 2005; Cretaz et al., 2006.

46 Vgl. Nettelbeck et al., 2002; Wildner/Morris, 2002; Wirth et al., 2003; Wirth et al., 2005; Hoffmann et al., 2007; Hoffmann/Wildner, 2007; Nettelbeck, 2008.

47 Vgl. Bainbridge et al., 2008; Hauswirth et al., 2008; Maguire et al., 2008.

ders hohe Titer und Partikelstabilität aus. AAV besitzen ein sehr kleines Einzelstrang-DNA-Genom, da sie als so genannte Dependoviren für ihre Replikation auf die Hilfe koinfizierter Adenoviren zurückgreifen. Das kleine Genom beziehungsweise die geringe Verpackungskapazität (< 4 kb) stellt zugleich den gravierendsten Nachteil der AAV-Vektoren dar. Dafür eignen sich AAV-Vektoren für die Transduktion ruhender Zellen wie Neuronen oder Muskelgewebe. Die Existenz einer Reihe von Serotypen mit unterschiedlicher Infektiosität für verschiedene Gewebe (z. B. Leber, Skelettmuskel oder Herzmuskel) verleiht AAV-Vektoren eine relativ große Flexibilität. Zudem ermöglichte die Aufklärung der für die Rezeptorinteraktion relevanten Oberflächenstrukturen ihre gezielte Modifikation mit dem Ziel der Vermittlung neuer Spezifitäten. Hierzu haben deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler entscheidende Beiträge geleistet.⁴⁸ Allerdings ist auch bei AAV-Vektoren ihre Immunogenität ein wichtiger limitierender Faktor. Dies wurde vor allem deutlich am Beispiel der Entwicklung einer AAV-basierenden Gentherapie für Hämophilie infolge Faktor-IX-Mangels. Während die Gentherapie bis in das Hunde- und sogar Primatenmodell sehr gut funktionierte, entwickelte sich bei Patienten eine T-Zellantwort gegen transduzierte Zellen. Diese wurde mit der Präexposition gegen AAV-Proteine des benutzten Serotyps (AAV2) erklärt, da sich praktisch alle Menschen als Kinder mit AAV2 infizieren (Manno et al., 2006). Die nach der in-vivo-Applikation persistierenden viralen Proteine reaktivieren virusspezifische Memory-T-Zellen, die zu einer verzögerten Immunreaktion gegen die offensichtlich über längere Zeiträume mit den Proteinen beladenen Zellen führen (Manno et al., 2006; Vandenberghe et al., 2006). Derzeit wird klinisch geprüft, ob ein Wechsel des Serotyps weiterhelfen kann. Während das Wildtyp-Virus weitgehend gerichtet auf einem bestimmten Abschnitt des Chromosom 19 integriert, haben AAV-Vektoren diese Fähigkeit verloren und liegen episomal vor. Allerdings kommt es mit einer gewissen Frequenz zu einer zufälligen Integration, welche durch Strangbrüche chromosomaler DNA gefördert wird (Miller et al., 2004). Diese kann offensichtlich genotoxisch wirken, wie Befunde zur Entstehung von Lebertumoren im Mausmodell infolge einer Insertionsmutagenese durch AAV-Vektoren zeigten (Donsante et al., 2007). Allerdings wurden vergleichbare Nebenwirkungen des AAV-Gen-transfers in anderen wichtigen Zielorganen wie Retina oder Muskel bisher nicht beobachtet.

48 Vgl. Girod et al., 1999; Huttner et al., 2003; Kern et al., 2003; Muller et al., 2003; Perabo et al., 2003; Büning et al., 2004; Bleker et al., 2006; Perabo et al., 2006; Büning et al. 2008; White et al., 2008; Boucas et al., 2009; Marsch et al., 2010.

Auch an und für sich integrierende Vektoren können so modifiziert werden, dass sie Transgene episomal etablieren. So werden Integrase-defiziente lentivirale Vektoren zum transienten oder sogar permanenten Gentransfer benutzt (Philpott/Thrasher, 2007; Yanez-Munoz et al., 2006). Eine zufällige Transgeninsertion kann jedoch nicht völlig ausgeschlossen werden (Matrai et al., 2011).

Die wichtigsten Eigenschaften häufig benutzter viraler Vektoren fasst abschließend Tabelle 1 zusammen (nach Jain, 1998).

Tabelle 1: Eigenschaften viraler Vektoren

	Retrovirus (inkl. Lentivirus)	Adenovirus	Adeno-assoziiertes Virus
Verpackungskapazität	8 kb	40-45 kb	4.5 kb
Integration	ja	selten	Vektor selten
Gewebespezifität	ja	ja	nein
Zellteilung notwendig	Gammaretroviren: ja Lentiviren: nein	nein	nein
Administration	ex vivo oder direkte Injektion	ex vivo oder direkte Injektion, Aerosol	ex vivo oder direkte Injektion
Titer (IU/ml)	10^6 – 10^7 ⁽⁹⁾	10^8 – 10^{10}	10^6 – 10^8
Langzeitexpression	gut	transient	gut (?)
Expressionsstärke	moderat	hoch	moderat
Biologische Sicherheit	Insertionsmutagenese, RCR leukomogen	Entzündungsreaktion, direkte Toxizität, Immunreaktion	rep-Protein toxisch, Insertionsmutagenese, Insertion in Chr. 19 ohne Einfluss

3.3.2.2 Nicht-virale Vektoren

Neben den viralen gibt es eine große Vielfalt nicht-viraler (auch: physikochemischer) Gentransfermethoden (Wagner et al., 2004; Wagner et al., 2008), die unter dem Begriff Transfektion zusammengefasst werden. Die einfachsten, mechanischen Verfahren basieren auf der Injektion plasmidhaltiger Lösungen in Gewebe, welche nach Kopplung der Plasmide an kleinste Partikel (meist aus Gold oder Wolfram) auch über so genannte Genkanonen (*gene guns*) und im Hochdurchsatz erfolgen kann. Die Elektroporation beruht auf der kurzzeitigen Zerstörung der Integrität der Zellmembran durch Anlegen eines hochvoltigen elektrischen Felds. Die magnet-

vermittelte Transfektion (Magnetofektion) nutzt ebenfalls die elektrostatische Bindung der DNA an winzige Partikel (Nanomagnet-Polymer-Komplexe), die in starken Magnetfeldern magnetisiert und durch letztere zur Zellmembran gelotst werden. Dadurch wird die Wahrscheinlichkeit einer letztlich spontanen Aufnahme der DNA per Endozytose entscheidend erhöht. Auch die Transfektion mit Hilfe von Liposomen nutzt diesen Eintrittsweg.

Die wichtigste Einschränkung für den Einsatz nicht-viraler Gentransfermethoden basiert jedoch nicht auf dem Problem der Überwindung der zellulären Bilipid-Membran. Vielmehr stellen die Zerstörung der übertragenen DNA in Endolysosomen und ihr ineffizienter Kerntransfer die entscheidenden Limitationen dar. Um einen ausreichenden Gentransfer zu ermöglichen, werden daher zumeist extrem hohe Kopienzahlen der zumeist Plasmid-kodierten Transgene in die Zellen eingebracht, was entsprechende Nachteile wie erhöhtes Rekombinationsrisiko oder Konkatamerbildung und mögliche Mehrfachintegrationen in einzelnen Zellen mit sich bringt. Wichtige Vorteile nicht-viraler Gentransfermethoden liegen dagegen in der erhöhten biologischen Sicherheit (i. d. R. keine Viruselemente, keine Entstehung replikationskompetenter Partikel) und dem höheren Reinheits- und Identitätsgrad der übertragenen Nukleinsäuren im Vergleich zu viralen Vektoren. Deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler arbeiten an verschiedensten Fragestellungen des nicht-viralen Gentransfers. Besondere Erfolge waren bei der Oberflächenmodifikation physikochemischer Vektoren sowie der Entwicklung neuer Applikationsmethoden zu verzeichnen.⁴⁹

Mit Hilfe nicht-viraler Gentransfermethoden können sowohl chromosomal integrierte als auch episomale Transgene in die Zielzellen transferiert werden. Um eine permanente Integration der Transgene zu erreichen, wird häufig auf die Aktivität so genannter Transposasen zurückgegriffen. Dabei handelt es sich um Enzyme, welche die chromosomale Insertion und Exzision von mobilen Elementen (Transposons) über einen „cut-and-paste“ oder einen Replikationsmechanismus vermitteln. Dazu erkennen die Transposasen spezifische endständige Sequenzen des Transposons. Von Bedeutung für die Anwendung der Transposition mit therapeutischer Zielsetzung ist der Umstand, dass ähnlich wie bei der retroviralen Integration der Einbau in das Genom ohne chromosomale Rekombination erfolgt. Insbesondere jüngere Arbeiten zur signifikanten Erhöhung der Effizienz der Transposition haben diesem Forschungsfeld wichtige

49 Vgl. Gersting et al., 2004; Wagner, 2004; Rudolph et al., 2005; Siemen et al., 2005; Walker et al., 2005; Huth et al., 2006; Wagner, 2008; Sanchez-Antequera, et al., 2011.

Impulse gegeben. Hoffnungen richten sich zudem auf die Entwicklungen von Transposasen mit sequenzspezifischen Insertionseigenschaften. Herausragende Beiträge zur Erforschung mobiler genetischer Elemente kommen aus Deutschland.⁵⁰

Eine ideale Gentherapie im Sinne einer „genetischen Chirurgie“ würde die Korrektur defekter Gene in den relevanten Zellen des Körpers erlauben (Händel/Cathomen, 2010). Die Entwicklung sequenzspezifischer Nukleasen stellt einen wichtigen Schritt in diese Richtung dar. Diese Technologie kann zum Beispiel in der Zukunft dazu benutzt werden, den Ersatz defekter Genabschnitte durch homologe Rekombination zu stimulieren. Während ein solcher ortsspezifischer Genaustausch bisher für klinische Anwendungen noch nicht effizient genug erfolgt, könnten weitere Applikationen schon relativ schnell in die klinische Prüfung überführt werden. So können solche Nukleasen dazu benutzt werden, pathogene Sequenzen (wie z. B. das HIV-Genom) aus dem Zellgenom zu eliminieren (Sarkar et al., 2007). Alternativ können auch Gene gezielt zerstört werden, die Zellen verwundbar gegen gefährliche Erreger machen. Hier ist vor allem der Rezeptor CCR5 zu nennen, der als Korezeptor für den HIV-Zelleintritt dient. Circa 1% der Kaukasier (westliche Bevölkerung) weisen eine homozygote Mutation im CCR5-Gen auf (CCR5 Δ 32), die dazu führt, dass dieser Chemokinrezeptor in den Betroffenen überhaupt nicht vorhanden ist. Offensichtlich kann diese Mutation ohne Probleme kompensiert werden, da Betroffene keinerlei Pathologie aufweisen. Zugleich sind sie vollständig vor einer Infektion mit auf den CCR5-Rezeptor angewiesenen HI-Viren geschützt. Dieser Schutz ist sogar übertragbar, wie eine aufsehenerregende Fallbeschreibung aus Berlin nachwies, wo ein AIDS-Patient durch Transplantation mit Stammzellen von einem CCR5 Δ 32-homozygoten Spender offensichtlich von seiner HIV-Infektion geheilt werden konnte (Hütter et al., 2009; Allers et al., 2011). Die gezielte Ausschaltung des CCR5-Gens in autologen hämatopoetischen Stammzellen wird daher als sehr vielversprechende Strategie zur Gentherapie von AIDS betrachtet (van Lunzen et al., 2011).

Die Spezifität der Designernukleasen wird auch benutzt, um Gentransfervektoren mit potenziell therapeutischen Transgenen in „sichere Häfen“ zu lenken, um so das Risiko einer Insertionsmutagenese zu minimieren. Als „sicherer Hafen“ gilt beispielsweise die bevorzugte Integrationsstelle des Wildtyp-AAV auf Chromosom 19, da mit AAV-Insertionen in diesem Locus

50 Vgl. Ivics et al., 1997; Ivics et al., 2007; Walisko et al., 2004, Ivics et al. 2009; Mátés et al., 2009; Belay et al., 2010; Grabundzija et al., 2010.

keine negativen Auswirkungen verbunden sind (zumindest nicht im heterozygoten Zustand, also wenn nur ein Allel betroffen ist). An der Entwicklung der Nuklease-Technologie sind deutsche beziehungsweise in Deutschland tätige Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler führend beteiligt. Kernprojekte zielen auf die Entwicklung neuer sequenzspezifischer Nukleasen⁵¹, die Optimierung der Kassettenaustauschtechnologie für unterschiedliche Anwendungen⁵² oder auch die Entwicklung komplexer viraler Hybridvektoren unter Verwendung sequenzspezifischer Rekombinasen (Ehrhardt et al., 2007). Eine international führende Stellung nehmen ebenfalls die Projekte zur Spezifitätsbestimmung und Optimierung so genannter Designer-Zinkfinger-nukleasen ein, die ausgewählte Sequenzen im Genom hochspezifisch erkennen und zerstören beziehungsweise für eine Transgeninsertion, zum Beispiel über homologe Rekombination, zugänglich machen.⁵³ Die neue Entwicklung der TALE-Nukleasen aus dem Cathomen-Labor (Hannover) verspricht sogar eine noch höhere Flexibilität und Genauigkeit bei der sequenzspezifischen „Genchirurgie“ (Mussolino et al., 2011).

Um (bakterielle) Plasmide für therapeutische Zwecke einsetzen zu können, müssen sie in einem sehr hohen Reinheitsgrad produziert werden. Bei der Entwicklung von Plasmiden mit minimalen bakteriellen Sequenzen als auch bei ihrer Herstellung unter Vermeidung von Strangbrüchen zählen deutsche Biotech-Unternehmen zu den Vorreitern (Schleef/Blaesen, 2009; Schleef et al., 2010). Die Generierung so genannter Minicircle durch vollständige Eliminierung der Plasmidsequenzen erlaubt eine längere Persistenz und transkriptionelle Aktivität der transfizierten zirkulären Episome (Darquet et al., 1997; Chen et al., 2003). Auch bei der kommerziellen Nutzung dieser Technologie sind deutsche Firmen sehr aktiv (Mayrhofer et al., 2009). Ein Nachteil der Transfektion (z. B. von Plasmiden) ist das Risiko einer spontanen chromosomalen Integration, bevorzugt ausgelöst durch Doppelstrangbrüche der chromosomalen DNA, die mit nicht vorhersagbaren Rekombinationsereignissen im Zielzellgenom einhergehen.

Neue Entwicklungen zielen auf die langfristige Persistenz physikochemisch übertragener episomaler DNA. Auch hier leisteten deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler wichtige Beiträge.⁵⁴ So kann der Einbau von Kernmatrix-Anheftungsregionen eine dauerhafte

51 Vgl. Buchholz et al., 1998; Sarkat et al., 2007; Buchholz, 2009.

52 Vgl. Schlake/Bode, 1994; Baer/Bode, 2001; Schnutgen et al., 2005; Schucht et al., 2006.

53 Vgl. Alwin et al., 2005; Szczepek et al., 2007; Cathomen/Joung, 2008; Ramirez et al., 2008; Händel/Cathomen, 2010; Schambach et al., 2010; Gabriel et al., 2011.

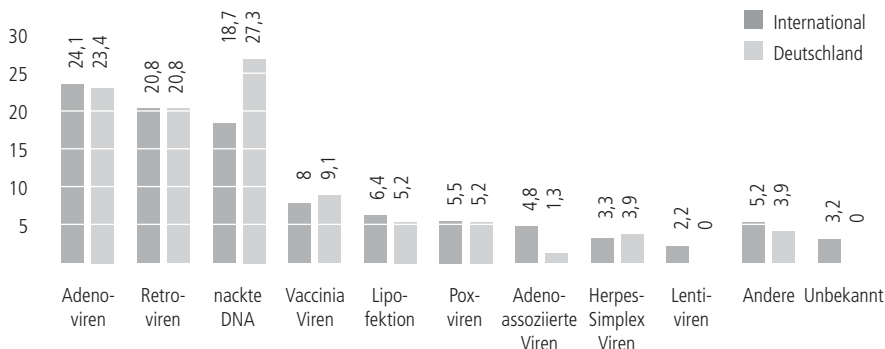
54 Vgl. Baiker et al., 2000; Jenke et al., 2004; Ehrhardt et al., 2008; Haase et al., 2010.

Assoziation der Plasmide mit zellulären Chromosomen ermöglichen, sodass sie gemeinsam mit letzteren replizieren und gleichmäßig auf die Tochterzellen übertragen werden. Allerdings funktioniert dies aus bisher unklaren Gründen nur in einem Teil der transfizierten Zellen, so dass die Effizienz des Verfahrens derzeit noch signifikant geringer ist als bei integrierenden Vektoren.

3.3.2.3 Kapazitäten und Verwendung

Die derzeit registrierten Gentherapiestudien favorisieren virale Vektoren, die in nahezu 70% der Studien zur Übermittlung der genetischen Information eingesetzt werden.⁵⁵ Nach wie vor dominierend sind adenovirale (24%) und retrovirale (23%) (einschließlich lentiviraler) Vektoren (siehe Abbildung 7). Allerdings wird aufgrund des inhärenten Risikos insertionsbedingter schwerer Nebenwirkungen bei integrierenden (retroviralen) Vektoren vermehrt nach alternativen Möglichkeiten sowohl des viralen als auch des nicht-viralen Gentransfers gesucht.

Abbildung 7: Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (in Prozent)



Quelle: Wiley-Datenbank, Stand März 2011; es werden alle Studien gezählt, die bewilligt beziehungsweise initiiert worden sind.

⁵⁵ www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical [03.05.2011]. Die Entwicklung der eingesetzten Vektoren lässt sich in Kapitel 9.2, Indikator 9 nachvollziehen.

Tabelle 2: Vor- und Nachteile gebräuchlicher Gentransfervektoren

Vektor	Vorteile	Nachteile
nackte DNA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ sehr einfache Produktion ▶ Transgen-Größe praktisch beliebig ▶ kein Bio-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ineffiziente Transfektion ▶ keine Langzeitexpression
Liposomen-DNA	<ul style="list-style-type: none"> ▶ sehr einfache Produktion ▶ Transgen-Größe praktisch beliebig ▶ Immunreaktionen unwahrscheinlich ▶ kein Bio-Risiko 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ ineffiziente Transfektion ▶ keine Langzeitexpression
Episomale Vektoren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ einfache Produktion ▶ Transgen-Größe praktisch beliebig 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Effizienz geringer als bei viralen Vektoren ▶ virale Elemente (Bio-Risiko)
Virale Vektoren	<ul style="list-style-type: none"> ▶ hohe Effizienz möglich (natürliche Eintrittswege...) ▶ verschiedene Optionen (integrierend, nicht-integrierend) ▶ Langzeitexpression möglich ▶ Produktion für manche Vektoren relativ einfach 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ replikationskompetente Viren potenziell gefährlich (Bio-Risiko) ▶ Transgen-Größe stark limitiert („Verpackungskapazität“) ▶ Transduktion abhängig vom Zelltyp

Quelle: eigene Darstellung.

3.3.3 Design von Transgenen

Die Auswahl der oben beschriebenen Vektorsysteme ist entscheidend für die Effizienz des Gentransfers sowie die Persistenz der Transgene in unterschiedlichen Zielzellen. Weitere wichtige Aspekte wie die Expressionshöhe und/oder -regulierbarkeit lassen sich über das Design der Genexpressionskassetten steuern. Zu diesen Fragestellungen gibt es in der Vektorologie eigene Schwerpunktbereiche, die Elemente der biologischen (z. B. virologischen) Grundlagenforschung mit biotechnologischen Anwendungen verknüpfen. Auch Forschungen in Deutschland widmen sich einer Reihe von Aspekten dieser Entwicklung. International finden zum Beispiel die Arbeiten zu regulierbaren Promotoren, zur Transgenoptimierung und zu antiviralen Prinzipien ein breites Echo.

Mit Hilfe der in den Vektoren benutzten Promotoren, Verstärker- (Enhancer-) Sequenzen und RNA-Prozessierungsmodulen kann die Höhe der Transgenexpression wie auch bei Bedarf ihre mögliche Abhängigkeit vom Differenzierungsgrad der genetisch modifizierten Zelle reguliert werden. Allerdings können Größe und Komplexität der regulatorischen Elemente durch den verwendeten Vektortyp, beispielsweise aufgrund limitierter Verpackungskapazität oder der notwendigen RNA-Prozessierung, die zum Verlust von Introns führt (retrovirale Vektoren), stark

eingeschränkt werden. Aus diesem Grund ist die Entwicklung möglichst effizienter Expressionselemente mit minimalem Platzbedarf ein wichtiger Teilbereich der Vektorologie.

Von besonderem Interesse für viele Forschungs-, potenziell aber auch klinische Anwendungen sind unabhängig vom Vektortyp, solche Promotoren, die ein gezieltes An- und Abschalten des Transgens ermöglichen. Das erste und bekannteste System beruhte auf der Modifikation des bakteriellen Tetracyclin-Operons für die Verwendung in eukaryontischen Expressionsvektoren⁵⁶ und kann nach wie vor als paradigmatisch betrachtet werden. Es wird weiterhin beständig optimiert und für neue Applikationen adaptiert (Weidenfeld et al., 2009; Loew et al., 2010b). Die heute mögliche Feinjustierung der Transgenexpression für die klinische Anwendung zugelassener, nebenwirkungsarmer Tetracyclin-Derivate macht das System immer attraktiver auch für „schwierige“ therapeutische Gene wie Wachstumsfaktoren oder Hormone. Eine Limitation des Systems besteht in der Immunogenität der künstlichen Tetracyclin-abhängigen Transkriptionsfaktoren.

Eine Pionierrolle spielten deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler bei der Optimierung kodierender Sequenzen. Dabei wurden folgende Schwerpunkte bearbeitet:

- ▶ Synthese kodonoptimierter Gene zur Verbesserung der Expression und der Vermeidung unerwünschter Spleißereignisse⁵⁷
- ▶ Entwicklung komplexer Designer-Proteine wie künstlicher T-Zellrezeptoren zur Erkennung von Tumorantigenen⁵⁸
- ▶ Generierung optimierter Suizidgene für die konditionale Elimination transplanteder Zellen⁵⁹

Als letztes Beispiel soll die Entwicklung potenter, gegen HIV gerichteter antiviraler Prinzipien angeführt werden, die unabhängig von mehreren deutschen Virologen vorangetrieben wurde. Dazu wurden inhibitorische Peptide oder Proteine design, die genetisch modifizierte Zellen

56 Vgl. Gossen/Bujard, 1992; Gossen et al., 1995; Baron et al., 1997; Gossen/Bujard, 2002.

57 Kodonoptimierte Gene wurden unter anderem zur Korrektur genetischer Defekte (Moreno-Carranza et al., 2009) sowie für intrazelluläre Immunisierungsstrategien gegen HIV (Hildinger et al., 2001; van Lunzen et al., 2007) in therapeutischen Gentransfervektoren, aber auch für die verbesserte Expression viraler Proteine in Verpackungszellen (Wagner et al., 2000) benutzt.

58 Vgl. Hombach et al., 2002; Chmielewski et al., 2004; Engels et al., 2005; Xue et al., 2005; Weinhold et al., 2007; Bohne et al., 2008; Kieback et al., 2008; Kruschinski et al., 2008; Schmidt et al., 2011.

59 Vgl. Fehse et al., 2002; Sabini et al., 2003; Sato et al., 2007; Kieback et al., 2008; Preuß et al., 2010.

effizient vor einem Virus-Eintritt schützen⁶⁰ oder das Virus aus bereits infizierten Zellen eliminieren (Sarkar et al., 2007). Eine Sekretion der protektiven Peptide könnte sogar einen systemischen Schutz auch nicht-genmodifizierter Zellen gewährleisten (Egerer et al., 2011).

3.3.4 Aspekte präklinischer Evaluierung von gentherapeutischen Produkten

Parallel zur Etablierung der technischen Grundlagen und der Translation in die Klinik mussten auch die regulatorischen Anforderungen für gentherapeutische Studien entwickelt werden. Wie für alle Arzneimittel beziehungsweise Therapien gilt der Grundsatz, dass vor einer klinischen Prüfung zunächst umfassende Untersuchungen zur Effizienz und Sicherheit in präklinischen Modellen durchgeführt werden müssen. Die präklinischen Untersuchungen dienen dazu, eine realistische Risiko-Nutzen-Abschätzung im Einklang mit Erfahrungen für ähnliche Arzneimittel oder Therapieverfahren zu treffen. Angesichts dessen, dass es sich bei der Gentherapie um ein völlig neues Verfahren handelte, war es anfangs relativ problematisch, verbindliche Standards sowohl für notwendige präklinische Untersuchungen als auch für die Durchführung der eigentlichen Studien zu definieren (siehe Kapitel 6). Dies führte nicht nur zu sehr unterschiedlichen Anforderungen in einzelnen Staaten, sondern auch zu einer zeitweise relativ unübersichtlichen Rechtslage. Inzwischen hat zumindest im europäischen Rahmen eine weitgehende Harmonisierung stattgefunden und die Zulassungsverfahren folgen klaren Vorgaben (siehe Kapitel 5).

Eine wichtige Erkenntnis der frühen Entwicklung der Gentherapie bestand darin, dass die präklinische Analyse sowohl der Effizienz als auch der möglichen unerwünschten Nebenwirkungen systematisiert werden muss. Auf dem Gebiet der präklinischen Forschung mit toxikologischem Schwerpunkt haben deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler an vielen Stellen Pionierarbeit geleistet. So wurden und werden standardisierte Verfahren entwickelt, die sich kritischen Fragen wie Identität und Integrität des Vektor- beziehungsweise Zellprodukts, Dosisfindung, Biodistribution und Keimbahntransmission, ungewollter Freisetzung („Shedding“) und Mobilisierung, Genotoxizität und Immunotoxizität sowie Interferenz mit anderen therapeutischen Verfahren widmen. Weitere wichtige Aspekte, insbesondere im Zusammenhang mit gentherapeutischen Ansätzen entstehende ethische und rechtliche Aspekte werden ebenfalls umfassend beforcht (siehe Kapitel 5, 6 und 7).

60 Vgl. Hildinger et al., 2001; Egelhofer et al., 2004; Münch et al., 2007; van Lunzen et al., 2007; Zahn et al., 2008; Kimpel et al., 2010.

Integritätsprüfung: Mit zunehmender Komplexität der Vektoren steigt der Aufwand der Integritätsprüfung gentherapeutischer Produkte. Während für aus Bakterien gewonnene Plasmide die Reinheits- und Identitätsprüfung noch einfach ist, ist dieselbe für mit Hilfe von Eukaryontenzellen produzierte virale Vektoren relativ komplex, da viele Parameter zu beachten sind: (i) Integrität der übertragenen Nukleinsäure, (ii) mögliche Kontaminationen mit anderen Viren aus den Verpackungszellen, (iii) potenzielle bakterielle Kontaminationen über das Medium oder während der Kultivierungsphase. So wird angestrebt, als Produzentenlinien nur solche Zellen zu benutzen, deren gesamte Kulturgeschichte lückenlos dokumentiert ist, bis hin zu verwendeten Medien und Medienzusätzen insbesondere tierischer Herkunft. Teilweise wird versucht, die Reinheit viraler Vektoren durch aufwendige Reinigungs- und Anreicherungsverfahren zu erhöhen. Schließlich ist zu beachten, dass bei ex-vivo-Gentherapieverfahren auch die zu modifizierenden Zielzellen in Kultur gehalten werden müssen, sodass nicht der Vektor sondern die genmodifizierten Zellen das Arzneimittel darstellen. Wie andere Zelltherapeutika unterliegen die Zellen ebenfalls entsprechend hohen Standards hinsichtlich der notwendigen Identitäts- und Sicherheitsprüfungen. Dies hat dazu geführt, dass gentherapeutische Produkte nur in wenigen spezialisierten Zentren hergestellt werden.

In Deutschland ist mit der Firma EUFETS GmbH eine der wenigen europäischen Biotec-Firmen ansässig, die gammaretro- und lentivirale Vektoren sowie damit transduzierte Zellen für die klinische Gentherapie herstellen (siehe Kapitel 9.2, Indikator 14). Grundsätzlich ist der Markt für solcherart Dienstleistungen bisher jedoch so klein, dass er für kommerzielle Anbieter nicht interessant ist (siehe Kapitel 9.2, Indikator 12 und 13). Daher bedarf es weiterhin einer Unterstützung akademischer Zentren, die die derzeitige Lücke im Bereich der GMP-gerechten Herstellung von Gentherapie-Produkten füllen können.

Biodistribution und Keimbahntransmission: Untersuchungen zur Biodistribution und einer möglichen Transmission des Transgens in die Keimbahn müssen im Einklang mit dem benutzten Gentransferverfahren durchgeführt werden. Dazu existiert eine Richtlinie der europäischen Regulationsbehörde (EMA, 2006). Grundsätzlich ist das Risiko einer Keimbahntransmission natürlich bei in-vivo-Gentherapieansätzen größer als bei Verfahren, die auf ex-vivo-Gentransfer beruhen. Während in Bezug auf die Unzulässigkeit einer gezielten Keimbahnveränderung international Konsens besteht, gibt es immer wieder Diskussionen hinsichtlich des Risikos akzidenteller Keimbahntransmissionen. So erscheint fraglich, ob eine mögliche akzidentelle Keimbahntrans-

mission bei Patientinnen und Patienten jenseits des reproduktiven Alters tatsächlich zu einem Therapieausschluss führen sollte. Schwierig ist zudem in vielen Fällen die Prüfung des tatsächlichen Risikos einer Keimbahntransmission in Tiermodellen, da zum Beispiel genmodifizierte Blutzellen in reproduktive Gewebe einwandern und die Probe somit „kontaminieren“ können. In jedem Fall kann das Risiko des akzidentellen Keimbahntransfers durch die Entwicklung spezifischerer Vektoren, die nur die gewünschten Zielzellen transduzieren, weitergehend minimiert werden.

Die Analyse der Verteilung der Gentransfervektoren beziehungsweise der genmodifizierten Zellen (Biodistributionsanalysen) ist auch in Hinsicht auf andere potenzielle Risiken der Gentherapie von Bedeutung, wie beispielsweise die Induktion einer Immunantwort oder die maligne Transformation infolge der Genotoxizität integrierender Vektoren (siehe oben). Weiterhin können die Genprodukte des benutzten Transgens in einigen Zellen oder bei systemischer Freisetzung ähnlich wie klassische pharmazeutische Agenzien unerwünschte Nebenwirkungen haben.⁶¹

Freisetzung und Mobilisierung: Die ungewollte Freisetzung infektiöser Gentransfervektoren, wie zum Beispiel über Körperausscheidungen, stellt ein weiteres potenzielles Risiko der Gentherapie dar. Dabei ist zu berücksichtigen, dass die Stabilität und damit Halbwertszeit der Vektorpartikel durch genetische oder chemische Modifikationen teilweise gezielt erhöht werden. Jedoch ist die Stabilität der Partikel in den meisten Fällen noch immer relativ gering, sodass das Risiko einer Freisetzung insgesamt als gering einzuschätzen sein dürfte. Allerdings liegen zu dieser Thematik nur wenige systematische Untersuchungen vor (Wildner/Morris, 2002; Schenk-Braat et al., 2007). Höher ist das Risiko bei der Verwendung replizierender Virusvektoren einzuschätzen, insbesondere wenn diese zur Therapie von Tumoren des Nase-Rachenraums zum Einsatz kommen.

Als Mobilisierung wird die Weiterverbreitung von Transgensequenzen aus einer genetisch modifizierten Zelle infolge einer Überinfektion mit einem dem Vektor verwandten Virus⁶² oder Bakterium bezeichnet. Der Vektor könnte auf diese Art im Körper weiter verbreitet werden, was einen möglichen Keimbahntransfer mit einschließen würde. Außerdem könnte es in der Folge

61 Die Bedeutung der Verfügbarkeit spezieller Verfahren zur Biodistributionsanalyse wird an folgendem Beispiel deutlich: Im Jahr 2007 kam es bei einer Phase-I-Studie zum Test eines AAV-Genvektors bei der Behandlung der rheumatoiden Arthritis zu einem tödlichen Zwischenfall. Eine sorgfältige Analyse konnte zeigen, dass die betroffene Patientin an einer Komplikation einer systemischen Immunsuppression verstorben war. Die Biodistributionsanalysen sprachen gegen einen Einfluss des Genvektors. Eine Nebenwirkung der Begleitmedikation war die plausible Erklärung (Kaiser, 2007; Frank et al., 2009).

62 Zum Beispiel könnte ein HIV-abgeleiteter lentiviraler Vektor, wenn er alle notwendigen Verpackungselemente enthielte, nach einer Infektion einer transduzierten Zelle mit HIV aus dieser Zelle mobilisiert werden. Dazu müsste ein Teil der in der Zelle verpackten neuen Viruspartikel anstelle des HIV-Genoms die Vektor-RNA verpacken.

zu einer Ausscheidung des Vektors und zu einer Übertragung auf andere Personen kommen. Mögliche medizinische Folgen einer solchen Ausbreitung müssten für den Einzelfall beurteilt werden, eine tatsächliche Relevanz der Mobilisierung ist in der Praxis bisher noch nicht gezeigt worden.⁶³ Dies dürfte auch darauf zurückzuführen sein, dass die potenzielle Mobilisierbarkeit genau wie die Freisetzung bereits seit dem Beginn der klinischen Gentherapie ein wichtiges Kriterium für die präklinische Sicherheitsevaluation von Vektoren darstellt.

Daher wurde beiden Risiken im Rahmen der Entwicklung neuer Vektortechnologien große Aufmerksamkeit zuteil. So kann das Risiko bei der Verwendung replizierender Vektoren dadurch gesenkt werden, dass immunologisch leicht beherrschbare Virenstämme benutzt werden. Oder es wird auf Viren zurückgegriffen, deren Sicherheitsprofil durch langjährige Verwendung als Lebendvakzine für Impfungen sehr gut etabliert ist. Eine Mobilisierung viraler Vektoren lässt sich beispielsweise durch die Entfernung von verpackungsnotwendigen Sequenzen verhindern. So enthalten beispielsweise selbst-inaktivierende (SIN) Retro- beziehungsweise Lentiviren keine Promotoren mehr in ihren endständigen Wiederholungen („long terminal repeats“, LTR), sodass keine für die Mobilisierung notwendigen kompletten Genome mehr hergestellt werden können.^{64, 65} Zudem können auch andere Vektorsequenzen so modifiziert werden, dass die Wahrscheinlichkeit der Mobilisierung stark herabgesetzt wird (Grunwald et al., 2004; Lucke et al., 2005). Schließlich können auch Viren für die Konstruktion von Vektoren benutzt werden, die humane Zellen nicht infizieren können (Baum et al., 2006b).

Genotoxizität: Die Genotoxizität integrierender Vektoren wurde in den vorherigen Abschnitten bereits kurz angesprochen. Sie beruht darauf, dass letztlich jede Integration eines neuen genetischen Elements in das Genom einer Zelle per se ein mutagenes Ereignis darstellt („Insertionsmutagenese“). Allerdings handelt es sich bei diesen wie auch bei der großen Mehrzahl natürlicher Veränderungen des Genoms um „stille Mutationen“, die keinen Einfluss auf die Funktion und/oder die Lebensfähigkeit einer Zelle haben. Manifestiert sich die Mutation in einer veränderten Zellphysiologie, insbesondere in Form einer malignen Transformation der Zelle, spricht

63 Um bei dem Beispiel der vorigen Fußnote zu bleiben: Die Mobilisierung eines lentiviralen Vektors, der ein anti-HIV-Gen trägt, wäre für den Patienten sicher weniger problematisch als die HIV-Infektion selbst.

64 Vgl. Kraunus et al., 2004, Schambach et al., 2006b; 2007.

65 SIN-Vektoren verringern zugleich die Genotoxizität integrierender Vektoren (siehe oben sowie den folgenden Abschnitt).

man von Genotoxizität des Vektors. Während früher das Risiko einer Insertionsmutagenese als vergleichsweise gering betrachtet wurde, ist die Genotoxizität heute zu einem entscheidenden Parameter für die Beurteilung der Sicherheit integrierender Vektoren geworden. Dies lag natürlich an den aufsehenerregenden Leukämiefällen in zwei aus therapeutischer Sicht überaus wirksamen Gentherapiestudien bei Patienten mit SCID-X1 in Paris und London (Hacein-Bey-Abina et al., 2008; Howe et al., 2008). Später wurde auch bei zwei anderen zunächst erfolgreichen Gentherapiestudien zur Behandlung anderer Immundefizienzzerkrankungen (CGD, WAS) über schwere Nebenwirkungen als Folge einer Insertionsmutagenese berichtet (Stein et al., 2010; Press release MHH vom 11. 11. 2010⁶⁶).

Die Genotoxizität hängt sowohl von den verwendeten Vektoren als auch von den Zielzellen ab (Baum et al., 2006a). Per se nicht-integrierende Vektoren werden als weitgehend nicht genotoxisch eingestuft. Allerdings sind spontane Insertionsereignisse solcher Vektoren oft mit größeren Genomschädigungen verbunden, welche das Risiko der Genotoxizität wiederum erhöhen können. Tatsächlich wurde auch für prinzipiell nicht integrierende Vektoren gezeigt, dass spontane Insertionen mit einer nachweisbaren Genotoxizität bis hin zur malignen Transformation verbunden sein können (Ehrhardt et al., 2006; Donsante et al., 2007).

Die Integration retroviraler Vektoren wird durch das Enzym Integrase vermittelt, die zu einer präzisen Insertion des Vektorgenoms in das zelluläre Genom der Zielzelle und somit nur einer minimalen Genomveränderung führt. Allerdings war das Design der retroviralen Vektoren der ersten Generation vor allem auf eine effiziente Transgenexpression ausgerichtet. Diese Vektoren besitzen daher starke, dauerhaft aktive Promotoren und Enhancer in den „long terminal repeats“ (LTRs). Wie sich inzwischen zeigte, führt eine solche Konfiguration besonders oft zur Beeinflussung benachbarter Gene. Die Verlagerung der Promotor/Enhancer-Elemente in das Innere des Vektorgenoms in einer sogenannten SIN-Konfiguration (s. o.) führt zu einer Verringerung der Genotoxizität.⁶⁷ Noch deutlicher war der Effekt, wenn die starken retroviralen Promotor/Enhancer durch zelluläre Elemente ersetzt wurden (Zychlinski et al., 2008). Zusätzlich kann die Genotoxizität integrierender Vektoren durch den Einbau von Elementen, die das

66 www.mh-hannover.de/46.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=1798&tx_ttnews%5BbackPid%5D=45&chash=41f20d5263 [04.03. 2011].

67 Modlich et al., 2006; 2009; Montini et al., 2006; 2009.

Vektorgenom vom Zellgenom abschirmen (sog. „Insulatoren“), verringert werden. Jedoch ist die Effizienz dieses Ansatzes umstritten (Uchida et al., 2011).

Mit der Entwicklung von Techniken der Hochdurchsatzsequenzierung konnte in den letzten Jahren gezeigt werden, dass unterschiedliche retrovirale Vektoren sehr unterschiedliche Integrationsprofile aufweisen (Mitchell et al., 2004; Derse et al., 2007). Auch dies beeinflusst ihr Genotoxizitätspotenzial. Zum Beispiel zeigen MLV-Vektoren eine erhöhte Präferenz für die Integration in Promotorbereiche von Genen, was eine Deregulation der Expression offensichtlich wahrscheinlicher macht. Lentivirale Vektoren hingegen integrieren in der Regel bevorzugt in genkodierende Regionen. Es bleibt anzumerken, dass natürlich auch eine vollkommen zufällige Verteilung eines Vektors über das Zielzellgenom bei einer ausreichenden Anzahl von Ereignissen in der Generierung gefährlicher Insertionen resultieren. Daher bleiben die Vektordosis und der zu erwartende Einfluss des integrierten Vektors auf benachbarte Strukturen entscheidende Parameter, die es zu optimieren gilt.

Auf Seite der Zielzellen ist von grundsätzlicher Bedeutung, ob diese das Potenzial besitzen, in maligne Zellen zu entarten. So konnte die Gruppe von Dorothee von Laer zeigen, dass T-Lymphozyten im Gegensatz zu Blutstamm- und -vorläuferzellen vergleichsweise resistent selbst gegen die Wirkung starker Onkogene sind (Newrzela et al., 2008). Auch legen neue Daten, bei deren Erhebung deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler eine zentrale Rolle spielten, nahe, dass sich das Insertionsprofil lentiviraler Vektoren in postmitotischen Geweben deutlich von dem in replizierenden Zellen unterscheidet (Bartholomae et al., 2011; Biasco et al., 2011). Dabei sinkt offensichtlich die Wahrscheinlichkeit von Integrationen in Zellzyklusregulatoren und somit auch die zu erwartende Genotoxizität. Auch hier gilt jedoch wieder, dass die Unterschiede im Insertionsprofil letztlich relativ klein sind, sodass auch ein „sichereres Insertionsprofil“ Integrationen im Bereich der Promotoren nicht ausschließen kann.

Deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler haben bei der Analyse der Ursachen der Genotoxizität retroviraler Vektoren sowie bei der Suche nach Möglichkeiten ihrer Prävention entscheidende Beiträge geleistet. So wurden sensitive präklinische Modelle zum Nachweis der Genotoxizität etabliert.⁶⁸ Zudem wurden innovative molekulare Detektionsmethoden zum Nachweis von Vektorinsertion in polyklonalen Proben entwickelt und optimiert.⁶⁹

68 Vgl. Li et al., 2002; Kustikova et al., 2005; 2009; Modlich et al., 2005; 2006; 2009; Zychlinski et al., 2008.

69 Vgl. Schmidt et al., 2001; Schmidt et al., 2002; Laufs et al., 2003; Wagner et al., 2005; Deichmann et al., 2007; Schwarzwaelder et al., 2007; Gabriel et al., 2009; Paruzynski et al., 2010.

Immunotoxizität: Sowohl Bestandteile der Vektorpartikel als auch das eingebrachte Transgen können im Körper von Patientinnen und Patienten eine Immunreaktion hervorrufen. Zudem wurden Immunreaktionen gegen xenogene Bestandteile der Zellkulturmedien beschrieben – zum Beispiel gegen das oft verwendete Kälberserum (Muul/Candotti, 2007). Mechanistisch lässt sich die Immunotoxizität sowohl auf Formen der angeborenen wie auch der erworbenen Immunität zurückführen. Immunantworten können zur Elimination des Vektors oder der gen-modifizierten Zellen und damit zum Verlust des therapeutischen Effekts führen. Es können sich aber auch lokale und eventuell systemische Entzündungsreaktionen entwickeln, die in der Regel transients Natur sind. Wie die Erfahrung im Fall Jesse Gelsinger zeigt, sind in Einzelfällen auch schwerste immunbiologische Nebenwirkungen möglich, die nicht mehr therapeutisch beherrschbar sind.

Auch die Immunotoxizität ist stark kontextabhängig. Eine wichtige Rolle spielt eine vorbestehende Immunität, von der bei Vektoren, die von humanpathogenen Viren abgeleitet wurden, natürlicherweise eher auszugehen ist. Beachtet werden müssen auch eventuelle Ko-Morbiditäten beziehungsweise Ko-Medikationen des Patienten. Während bei einer in-vivo-Gentherapie eine immunologische Reaktion gegen die Partikel in der Regel induziert wird (und somit eine Zweitapplikation meist kaum noch effizient ist), ist dies beim ex-vivo-Gentransfer nicht zu erwarten. Hier spielen wiederum mögliche Reaktionen gegen Mediumbestandteile und/oder das Transgen eine größere Rolle. In beiden Fällen können die Immunreaktionen, die sich ursprünglich gegen den Vektor oder Medienbestandteile richten, eine lokale Entzündung induzieren, in deren Folge auch eine Immunantwort gegen das therapeutische Transgen entsteht. Daher wird versucht, in Wachstumsmedien auf tierische Bestandteile zu verzichten. Auf der Seite der Vektoren greift man verstärkt auf Serotypen zurück, gegen die beim Menschen keine vorbestehende Immunität zu erwarten ist oder für die eine weniger starke T-Zell-Aktivierung gezeigt wurde (Mays/Wilson, 2011).

Die Immunogenität eines im Körper zuvor fehlenden oder defekten Proteins stellt bei der Therapie von monogen bedingten Krankheiten ein signifikantes Problem dar. In den letzten Jahren wurden vielversprechende Strategien entwickelt, um eine Toleranz im Körper zu erzeugen. Beispielsweise kann die Expression des Transgens nach Lebergentransfer so gesteuert werden, dass sie nur in Hepatozyten, aber nicht in Immunzellen der Leber erfolgt und es nicht zu einer Immunisierung kommt (Brown et al., 2006; 2007).

Auch in Bezug auf die Immunotoxizität ist es wichtig, aussagekräftige präklinische Modelle zu entwickeln. Dabei ist jedoch zu beachten, dass die angeborene und erworbene Immunität wie auch die Biodistribution der Vektoren sich zwischen unterschiedlichen Spezies stark unterscheiden (Christ, 2002; Lowenstein/Castro, 2003; Lowenstein, 2004).

Interferenz: Mögliche Wechselwirkungen gentherapeutischer Ansätze mit anderen Therapieverfahren wie zum Beispiel mit Arzneimitteln sind bisher kaum erforscht. „Klassische“ Arzneimittelwechselwirkungen sind eher dann zu erwarten, wenn gentherapeutische Verfahren mit der Gabe von Wirkstoffen (z. B. zur Selektion der genetisch modifizierten Zellen) einhergehen. Möglich wären auch immunologische Kreuzreaktionen, wie bei der konsekutiven Anwendung mehrerer Gentherapien. Wie oben beschrieben könnten Immunreaktionen gegen Komponenten der Kulturmedien auftreten. Alternativ wäre vorstellbar, dass bei der Applikation von AAV-Vektoren, die mit Hilfe von Helferviren hergestellt werden, eine Immunisierung gegen adeno-virale Proteine eintritt beziehungsweise verstärkt wird. Solche offensichtlichen Fragen können in geeigneten Tiermodellen untersucht werden. Die Zukunft wird ebenfalls zeigen, ob die Kombination der Gentherapie mit anderen experimentellen Therapien das Potenzial für synergistische Effekte birgt.

Dosisfindung: Wie bei vielen anderen Therapieansätzen traten bei der Gentherapie zusammen mit den ersten überzeugenden Heilungserfolgen auch schwere Nebenwirkungen auf den Plan. Dies unterstreicht das klassische pharmakologische Prinzip, dass es keine Wirkung ohne Nebenwirkung gibt. Der Zusammenhang zwischen Vektordosis und Nebenwirkungen des Gentransfers wurde ausführlich am Beispiel der gammaretroviralen Vektoren dargestellt.⁷⁰

Zugleich wirft die Dosisfindung in der Gentherapie einige spezifische Probleme auf. So basieren die verwendeten viralen Vektoren auf Viren, die sich in der Regel optimal an einen bestimmten Wirt angepasst haben. Dies bedeutet zugleich, dass die Vektoren in unterschiedlichen Spezies völlig unterschiedliche Aktivitäten zeigen können. Daher sind Dosisvorhersagen aus dem Tiermodell nicht immer eins zu eins auf die klinische Gentherapie übertragbar. Während dies bei der ex-vivo-Gentherapie relativ einfach in Vorversuchen untersucht werden kann, kann es bei der in-vivo-Gentherapie durch Unterdosierung zu einem Therapieversagen oder durch

70 Kustikova et al., 2003; Fehse et al., 2004a; Modlich et al., 2005.

Überdosierung zu unerwarteter Toxizität kommen. Letzteres wurde am Beispiel des Todesfalles in der OTC-Studie bereits oben beschrieben. Die Gefahr der Überdosierung existiert vor allem im Falle einer im Menschen zu erwartenden Präimmunisierung, oder aber wenn die Vektoren im Tiermodell aufgrund spezifischer Restriktionen besonders ineffektiv sind. Die Entwicklung neuer Hüllproteine, die spezifisch bestimmte charakteristische Oberflächenmoleküle auf den gewünschten Zielzellen erkennen, dürfte dieses Problem noch vergrößern, da die Vektoren speziell für humane Zellen designt werden, sodass eventuell kein geeignetes Tiermodell zur Verfügung steht. Die Fortschritte bei der Entwicklung humanisierter Mausmodelle haben hier jedoch für deutliche Verbesserungen gesorgt (Traggiai et al., 2004; Manz/Di Santo, 2009).

Von ihrem Beginn an wurde die Entwicklung der Gentherapie durch eine breite, auch in weiten Teilen der Öffentlichkeit wahrgenommene Diskussion um ihre ethischen Grundlagen und Implikationen begleitet. Eine grundsätzliche Frage, die sich in dieser Debatte stellt, besteht darin, ob für die Gentherapie im Hinblick auf die Risiko-Nutzen-Abwägung andere Maßstäbe zu gelten haben als für klassische Therapieformen. Tatsächlich lassen sich die meisten der oben diskutierten möglichen Nebenwirkungen der Gentherapie auch bei anderen, bereits etablierten Therapieformen (virale Impfstoffe, Tumorchemotherapie und Nuklearmedizin, Antikörper und Seren etc.) beobachten. Als grundsätzlich neues Risiko kann dagegen der unintendierte Keimbahngentransfer angesehen werden. Zwar ist die Keimbahnmodifikation als unerwünschte Nebenwirkung bei Chemo- und Strahlentherapien wie auch der Röntgendiagnostik bekannt. Allerdings kann bei der Gentherapie insofern von einer neuen Qualität gesprochen werden, dass ein prinzipielles Risiko der Einführung kompletter, funktionell intakter Genkassetten besteht. Durch Verbesserung der Effizienz der Gentransfertechnologien könnte dieses Risiko in Zukunft prinzipiell sogar größer werden. Da dem Problem aber große Aufmerksamkeit gewidmet wird, ist damit zu rechnen, dass die Sicherheit in diesem Bereich weiter erhöht werden kann. Zudem ist das Risiko bei vielen klinischen Gentherapieanwendungen aus unterschiedlichen Gründen (z. B. Alter der Patienten, vorangegangene Chemotherapien, ex-vivo-Gentransfer) praktisch eher nicht relevant.⁷¹

71 Eine ausführliche Diskussion ethischer Implikationen, auch im Hinblick auf Anwendungen zum so genannten Enhancement findet sich in Kapitel 6 und 7.

3.4 Medizinischer Sachstand anhand ausgewählter Indikationen

Vergleichbar mit der modernen Informationstechnologie befindet sich die somatische Gentherapie in einem permanenten Entwicklungsprozess. Das bedeutet, dass für die klinischen Anwendungen von heute bereits Verbesserungen in präklinischen Modellen erforscht werden. Entsprechend kann eine erfolgreiche Entwicklung der somatischen Gentherapie nur als Ergebnis des fortgesetzten Erfahrungsaustausches zwischen biomedizinischer Grundlagenforschung und klinischer Anwendung möglich sein. Das bekannte Prinzip „aus dem Labor in die Klinik“ (*from bench to bedside...*) muss hier also durch den weiteren Aspekt „aus der Klinik zurück ins Labor“ (*...and back to bench*) ergänzt werden (DFG, 2007:10). Auch in Deutschland war und ist das Zusammenwirken von Grundlagenforscherinnen und -forschern mit klinisch tätigen Ärztinnen und Ärzten, die über entsprechende Erfahrung bei der Behandlung der Zielkrankheit verfügen, essenziell für die klinisch erfolgreiche Umsetzung von Gentherapiestrategien.

Um einen besseren Überblick über laufende Gentherapieprojekte zu ermöglichen, sollen in den folgenden Kapiteln zwei zentrale Anwendungsgebiete der Gentherapie ausführlicher dargestellt werden: einerseits der Bereich monogen bedingte Krankheiten, die als Paradigma für gentherapeutische Eingriffe gelten, andererseits der Bereich der Onkologie, in dem die weitaus meisten Studien laufen. Diese Beschränkung auf zwei Felder ermöglicht es, einige allgemein gültige Möglichkeiten, aber auch Probleme und Fragen anhand konkreter Beispiele zu erörtern.

3.4.1 Gentherapie bei genetisch bedingten Krankheiten

Monogen bedingte Krankheiten stellen den klassischen Gegenstand für gentherapeutische Verfahren dar; hier muss im Prinzip nur ein einziger genetischer Defekt korrigiert werden, um eine Reversion des Phänotyps zu erreichen. Daher und angesichts der großen Fortschritte bei der gentherapeutischen Behandlung dieser Krankheiten, die sich nicht zuletzt auf Arbeiten in Europa und auch in Deutschland zurückführen lassen, sollen sie hier zuvorderst behandelt werden.

Bei einer Reihe monokausaler genetischer Erkrankungen haben klinische Beobachtungen gezeigt, dass die Korrektur defekter Gene in seltenen Fällen auch ohne menschliches Zutun funktioniert, eine so genannte „natural gene therapy“: Genau wie Mutationen zum Verlust einer Genfunktion führen können, können umgekehrt andere Mutationen per Zufall zu einer teilweisen oder vollständigen Wiederherstellung der Funktion des Proteins führen. Man spricht dann von einem somatischen Mosaizismus, also der gleichzeitigen Präsenz defekter wie auch korrigierter

Genkopien.⁷² Erfolgt eine kompensatorische Mutation an anderer Stelle als der ursprüngliche Defekt, lassen sich die korrigierten Zellen anhand des entstandenen Sequenz-Polymorphismus von normalen wie auch defekten Zellen unterscheiden; sie sind also eindeutig identifizierbar. Anhand solcher Beobachtungen lässt sich ermitteln, wie viele korrigierte (Stamm-)Zellen nötig sind, um ein bestimmtes Korrekturniveau für einen gegebenen genetischen Defekt zu erreichen.

Ein besonders interessantes Beispiel für eine solche natürliche Gentherapie wurde vor einigen Jahren für die Fanconi-Anämie beobachtet: In jenem Fall war es zu einer intrauterinen Korrektur des FANCA-Gens in einer embryonalen hämatopoetischen Stammzelle bei einem von zwei eineiigen Zwillingen gekommen. Dieser eine Klon hatte dann bei beiden Zwillingen ausgereicht, um eine gesunde Blutbildung zu gewährleisten; es war also zu einer natürlichen Gentherapie der Fanconi-Anämie bei dem zweiten Zwilling durch eine intrauterine Übertragung einer genetisch korrigierten Stammzelle gekommen. Dieses Beispiel illustriert überzeugend das Potenzial der Transplantation genkorrigierter (Stamm-)Zellen (Mankad et al., 2006).

In der klinischen Medizin konnte schon vor über 40 Jahren gezeigt werden, dass die Transplantation intakter Blutstammzellen aus dem Knochenmark ausreicht, um schwere Immundefizienzsyndrome (SCID) zu kurieren, die auf genetischen Defekten basieren (Gatti et al., 1968). Dieses Erkenntnis bildete die Grundlage dafür, dass solche primären Immundefizienzen („primary immune deficiencies“, PID⁷³) im Allgemeinen und zunächst vor allem SCID-Erkrankungen im Besonderen die ersten Ziele der Gentherapie darstellten. Neben dem nachgewiesenen Effekt der Transplantation genetisch korrekter Zellen waren vor allem die relativ gute Zugänglichkeit, die bereits erfolgte weitgehende Charakterisierung hämatopoetischer Stammzellen, Kenntnisse über die hierarchische Ordnung des blutbildenden Systems und das Vorhandensein geeigneter präklinischer Tiermodelle für die zunächst präferenzielle Behandlung von

72 Diese Besonderheit wurde bei einer Reihe von monogen bedingten Krankheiten beobachtet, zum Beispiel bei der Tyrosinämie, bei schweren Immundefizienzsyndromen (SCID), beim Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS) oder der Fanconi-Anämie; zur Übersicht vgl. Hirschhorn, 2003.

73 Zu den bereits mit Gentherapie behandelten PID gehören: ADA-SCID, SCID-X1 (auch X-SCID genannt), CGD (chronische Granulomatose), LAD (Leukozyten-Adhäsionsdefizienz) und WAS (Wiskott-Aldrich-Syndrom); vgl. Kohn, 2010.

genetisch bedingten Krankheiten in diesem Organsystem von entscheidender Bedeutung. Tatsächlich weiß man angesichts der Erfolge der Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantation,⁷⁴ dass eine relativ geringe Zahl von Blutstammzellen ausreicht, die gesamte Blutbildung eines Menschen zu regenerieren. Mit anderen Worten: Die Korrektur einer begrenzten Zahl von Stammzellen kann ausreichen, um systemische therapeutische Effekte zu erzielen. Daher stellt ein Stammzellsystem wie die Blutbildung ein nahezu ideales Modell dar, um das Prinzip der Genterapie zu demonstrieren. Bis heute wurden weltweit mehrere Dutzend PID-Betroffene mit einem gentherapeutischen Verfahren behandelt. Neben den bereits genannten Gründen sprechen folgende Fakten für die Anwendung der Genterapie bei diesen Patientinnen und Patienten:

- ▶ Patientinnen und Patienten mit schweren Immundefekten versterben meist im Kindesalter trotz permanenter Isolation.
- ▶ Während ADA-SCID-Patientinnen und Patienten bei Substitution mit dem modifizierten Enzym PEG-ADA, die selbst in westlichen Ländern aufgrund ihres hohen Preises nur für einen Teil der Erkrankten verfügbar ist, eine Überlebensrate von 75 % aufweisen, stellt die allogene Blutstammzelltransplantation (HSCT) die einzige therapeutische Option für andere Immunmangelerkrankungen dar.
- ▶ Eine allogene Blutstammzelltransplantation ist mit sehr schweren Nebenwirkungen assoziiert. Findet sich ein passender verwandter Spender, überleben circa 80 bis 90 % die Therapie langfristig, wobei bei allen Nebenwirkungen verschiedene Schweregrade⁷⁵ auftreten. Ist kein verwandter Spender verfügbar, muss in Abhängigkeit von der zu Grunde liegenden Erkrankung mit Transplantations-assoziierten Mortalitäten von bis zu 35 % (passender Fremdspender) oder sogar bis zu über 50 % bei haploidem Spender⁷⁶ gerechnet werden.
- ▶ Für ‚austherapierte‘ Patienten und Patientinnen bleibt oftmals nur noch die Möglichkeit einer gentherapeutischen Behandlung, da der Organismus so stark geschwächt ist, dass herkömmliche Verfahren wie Transplantation nicht mehr anwendbar sind.

74 Im Weiteren wird der Terminus Blutstammzelltransplantation als Synonym sowohl für die Knochenmarktransplantation als auch die Transplantation mobilisierter peripherer Blutstammzellen benutzt.

75 Solche Nebenwirkungen reichen von Haarausfall über Wachstumsretardation und Unfruchtbarkeit bis hin zu schwerer chronischer Spender-gegen-Wirt-Krankheit mit massiv eingeschränkter Lebensqualität.

76 Haploidente Spender sind im Bezug auf die Gewebeverträglichkeitsantigene „halbidentisch“. In der Regel handelt es sich um einen Elternteil der betroffenen Kinder.

Während für die vor 1998 gentherapeutisch behandelten SCID-Patientinnen und -Patienten kaum ein klinischer Nutzen nachgewiesen werden konnte, hat sich dies mit der Verbesserung der Gentransfertechnologie und der Einführung neuer klinischer Protokolle wesentlich geändert: In der Pariser SCID-X1-Studie zeigte sich bei neun der zehn zwischen März 1999 und April 2002 Behandelten ein deutlicher klinischer Nutzen.⁷⁷ Bisher vier der neun erfolgreich behandelten Patientinnen und Patienten entwickelten drei bis sechs Jahre nach der Gentherapie eine Leukämie; drei dieser Leukämien wurden erfolgreich chemotherapeutisch behandelt (Komplettremission); überraschenderweise kam es bei ihnen zu keinem Verlust des Effekts der Gentherapie. Der vierte Leukämiepatient musste jedoch in der Folge zweimal allogenen transplantiert werden und starb an schweren Nebenwirkungen der Blutstammzelltransplantation. Somit beträgt die Langzeitüberlebensrate (alle befinden sich mehr als neun Jahre nach Gentherapie) in Paris derzeit acht von zehn. Diesen acht Kindern und Jugendlichen geht es den Angaben der Pariser Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler zufolge sehr gut; sie führen ein weitgehend normales Leben und besuchen die Schule. Diese Erfolgsquoten sind somit mindestens vergleichbar mit den besten Resultaten einer allogenen Blutstammzelltransplantation bei Vorhandensein eines passenden Familienspenders.⁷⁸

Ähnlich positiv sind die Ergebnisse in London, wo trotz eines im Wesentlichen identischen klinischen Protokolls das Leukämierisiko geringer zu sein scheint. Tatsächlich trat diese befürchtete Nebenwirkung in der Londoner Studie im bisherigen Beobachtungszeitraum nur bei einem der zehn behandelten Patientinnen und Patienten auf. Erfreulicherweise konnte auch dieses Kind mit einer Standardchemotherapie erfolgreich behandelt werden, ohne dass die anderen genkorrigierten Zellen eliminiert worden wären. Auch in London wurde bei allen Kindern ein klarer klinischer Nutzen erreicht, während kein Effekt bei erwachsenen Patienten auftrat. Alle behandelten Kinder können einem normalen Leben nachgehen, denn viele der zuvor bestehenden Einschränkungen und Behinderungen haben sich grundlegend gebessert.⁷⁹ Da inzwischen auch bei allen Londoner Patientinnen und Patienten mehr als fünf Jahre nach Behandlung

77 Nur bei einem, bereits erwachsenen Patienten kam es nicht zu einem Anwachsen der korrigierten Zellen; dieser Patient wurde in der Folge allogenen transplantiert und starb an den Folgen der Blutstammzelltransplantation.

78 Vgl. Cavazzana-Calvo et al., 2007; Cavazzana-Calvo/Fischer, 2007; Hacein-Bey-Abina et al., 2008; 2010.

79 Vgl. Gaspar et al., 2006; 2011; Qasim et al., 2007; Howe et al., 2008.

vergangen sind, kann der therapeutische Effekt genau wie in Paris als offensichtlich dauerhaft angesehen werden.⁸⁰

Ebenfalls überzeugende Ergebnisse wurden bei der ADA-SCID-Studie in Mailand nach der Umstellung auf ein neues Behandlungsprotokoll im Jahr 2000 erreicht. Dieses Protokoll verschafft den genetisch modifizierten Zellen dadurch einen Vorteil, dass zum einen die körpereigenen Blutstammzellen durch eine geeignete myelosuppressive Vorbehandlung (Konditionierung) unterdrückt werden und zum anderen keine PEG-ADA Supplementierung erfolgt (Aiuti et al., 2007). Anfang 2009 wurden ausführliche kumulative Daten für zehn seit 2000 in drei weitgehend identischen klinischen Studien (zwei in Mailand, eine in Jerusalem) behandelten Patientinnen und Patienten veröffentlicht. Sechs davon waren vor der Gentherapie für mehr als sechs Monate ohne grundlegende Verbesserung mit PEG-ADA behandelt worden, vier hatten eine haploidente Blutstammzelltransplantation erhalten.⁸¹ Nach einer mittleren Nachbeobachtungszeit von vier Jahren sind alle Therapierten am Leben, die meisten in sehr guter Verfassung: neun der zehn erreichten eine Immunrekonstitution, bei acht konnte das PEG-ADA dauerhaft abgesetzt werden. Die Inzidenz schwerer Infektionen konnte durch die Wiederherstellung sowohl des humoralen als auch zellulären Immunsystems massiv gesenkt werden (Aiuti et al., 2007; 2009). Auch diese Kinder können ein (nahezu) normales Leben führen. Zudem ist zu beachten, dass für keines der Kinder ein passender Familienspender verfügbar war.⁸²

Auch weitere Immunmangelerkrankungen wurden inzwischen mit unterschiedlichem Erfolg mit Hilfe genetisch korrigierter Blutstammzellen behandelt. Eine davon war die chronische beziehungsweise septische Granulomatose (CGD), die auf einer schweren Dysfunktion der Granulozyten beruht. Die Entwicklung einer geeigneten Gentherapie wurde und wird maßgeblich von deutschen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern vorangetrieben.⁸³ Auch das CGD-Protokoll bedurfte erst einer neuen klinischen Strategie, die ähnlich wie bei ADA-SCID auf einer milden Konditionierung beruht, ehe ein deutlicher klinischer Nutzen erzielt werden

80 Bei der Bewertung der Ergebnisse der beiden Studien in Paris und London ist zudem zu berücksichtigen, dass es für die betroffenen Kinder gerade keine passenden Familienspender gab, sodass bei einer Blutstammzell- oder Knochenmarktransplantation mit einer hohen behandlungsassoziierten Mortalität und Morbidität zu rechnen gewesen wäre.

81 Ein Patient erhielt beide, ein anderer keine dieser Behandlungen.

82 Eine Blutstammzelltransplantation von einem passenden unverwandten Spender ist mit einer Mortalität von 37 % assoziiert, eine haploidente Transplantation gar mit 70 % (Aiuti et al., 2009).

83 Federführend ist vor allem Manuel Grez (Georg Speyer-Haus; Frankfurt a. M.) mit der Unterstützung der Universitätsklinik der Goethe-Universität in Frankfurt a. M. (Prof. Hoelzer) und in Kooperation mit dem Kinderarzt Prof. Seger (UZH Zürich).

konnte. Die positiven Ergebnisse der Frankfurter Studie stießen insbesondere deshalb auf ein großes internationales Echo, weil hier erstmals eine klinische Korrektur einer monogen bedingten Krankheit durch Gentherapie bei Erwachsenen erreicht werden konnte (Ott et al., 2006). Leider zeigte sich bei beiden erfolgreich in Frankfurt Behandelten relativ früh eine Nebenwirkung – die klonale Dominanz einiger weniger (Stammzell-)Klone, die sich auf Insertionsmutagenese zurückführen ließ. Unerwarteterweise war die klonale Dominanz mit einem zunehmenden Funktionsverlust des eingebrachten Gens durch so genanntes „silencing“ verbunden, was zu einem allmählichen Therapieversagen bei beiden Patienten führte. Während einer der Patienten infolge dessen an einer schweren bakteriellen Sepsis verstorben ist, wurde der zweite allogene transplantiert (Stein et al., 2010). Im Falle des CGD-Protokolls kam es also zu einer initialen klinischen Besserung, die mit herkömmlichen Methoden nicht zu erreichen war. Nach relativ kurzer Zeit überwogen allerdings die negativen Nebenwirkungen, die sich in einer Mischung aus Insertionsmutagenese und epigenetisch vermitteltem Verlust des therapeutischen Effekts darstellten,⁸⁴ also deutlich dem zunächst beobachteten klinischen Nutzen widersprachen. Es bleibt anzumerken, dass beide Patienten zu dem Zeitpunkt des Studienbeginns „austherapiert“ waren und keine konventionellen Therapien mehr zur Verfügung standen.

Auch die Gentherapie für eine weitere genetische Immundefekterkrankung, das Wiskott-Aldrich-Syndrom (WAS), wurde in Deutschland durch Christoph Klein (Medizinische Hochschule Hannover) entwickelt und im Jahr 2006 klinisch etabliert. Beim WAS kommt es infolge eines Defekts in einem Signalgen zu einer Thrombozytopenie, die mit Defekten in der humoralen und zellulären Immunität vergesellschaftet ist. In 40% der Fälle hat die Krankheit eine autoimmune Komponente. Auch für das WAS-Syndrom war bisher die allogene HSCT (beim Vorhandensein eines geeigneten Spenders) die einzige therapeutische Option. Klein und seine Kolleginnen und Kollegen haben in Hannover seit November 2006 zehn Kinder mit WAS gentherapeutisch (in Anlehnung an das ADA-SCID-Protokoll, s. o.) behandelt. Nach den bisherigen Ergebnissen führte die Transplantation der genetisch korrigierten autologen Blutstammzellen bei der großen Mehrzahl in einem sehr kurzen Zeitraum zu einem signifikanten klinischen Nutzen (Resolution der Thrombozytopenie und Verbesserung der Immunfunktion); für die beiden ersten Patienten wurden kürzlich ausführlichere Daten vorgestellt (Boztug et al.,

84 Inzwischen liegt eine detaillierte molekulare Analyse der Ursachen für die beobachteten Nebenwirkungen vor (Stein et al., 2010).

2010). Allerdings wurde Ende 2010 bei einem ersten Patienten eine Leukämie diagnostiziert, die auf eine Vektor-vermittelte Insertionsmutagenese zurückgeführt wurde. Da in der Studie ebenfalls ein „klassischer“ und, wie wir inzwischen wissen, besonders mutagener Vektor⁸⁵ benutzt wurde, könnte das Risiko der Leukämieentstehung auch bei weiteren Patienten bestehen. Daher befinden sich diese in einem engmaschigen Monitoring.

In der klinischen Gentherapie gab es inzwischen schwere Nebenwirkungen infolge von Insertionsmutagenese in einer Reihe klinischer Studien. Interessant ist die Beobachtung, dass in vielen Fällen in unabhängigen Studien die insertionelle Aktivierung ein und desselben Gens für die klonale Proliferation verantwortlich war. So wurden lymphoproliferative Erkrankungen in der Regel durch eine Aktivierung des LMO2-Gens ausgelöst, ohne dass die behandelte Erkrankung (z. B. SCID-X1 und WAS) von entscheidender Bedeutung war (Hacein-Bey-Abina et al. 2008; Howe et al., 2008, Pressemitteilung der MHH, Fußnote 17). Myeloproliferative Erkrankungen wurden durch Aktivierung des EVI1-Gens hervorgerufen (Stein et al., 2010), ein Befund der sich analog auch in unterschiedlichen präklinischen Tiermodellen bestätigen ließ. Das Risiko für eine Insertionsmutagenese scheint bei gammaretroviralen Vektoren der 1. Generation besonders hoch zu sein. Die Verwendung anderer integrierender Vektoren (z. B. auf der Basis von Lentiviren) kann zwar auch mit bisher nicht beobachteten Mechanismen der Mutagenese einhergehen (Cavazzana-Calvo et al., 2010), dennoch scheint infolge der SIN-Konfiguration des Vektors und des Integrationsstellenprofils (siehe oben) die Wahrscheinlichkeit für eine Aktivierung zellulärer Proto-Onkogene deutlich reduziert zu sein. Weitere klinische Studien und neue technologische Entwicklungen sind notwendig, um das Nutzen/Risiko-Profil zu verbessern.

Auch bei anderen Krankheiten, deren erfolgreiche Behandlung durch allogene HSC-Transplantationen gezeigt wurde, werden zurzeit gentherapeutische Ansätze entwickelt. Als Beispiel mag hier die Adrenoleukodystrophie (ALD) dienen, bei der es infolge eines gestörten Fettme-

85 Es handelte sich um einen mit vollständigen LTRs ausgestatteten gammaretroviralen Vektor. Aufgrund der vorliegenden Daten wurde für die zwei in Deutschland mit Vektoren dieses Typs noch laufenden Studien in Abstimmung zwischen den Studienleitern und dem Paul-Ehrlich-Institut beschlossen, keine weiteren Patienten aufzunehmen (Persons/Baum, 2011).

tabolismus' zu Fettablagerungen in der Nebenniere und im Gehirn kommt, was zu schweren neurologischen Störungen und einer ausgeprägten Demenz bereits im frühen Kindesalter führt. Ende 2006 und Anfang 2007 wurden die ersten beiden Kinder mit ALD in Paris durch Transplantation genetisch korrigierter autologer Blutstammzellen behandelt. Die bisher beobachteten Effekte entsprechen denen nach einer allogenen HSCT, sind also vielversprechend (Cartier et al., 2009). Eine Besonderheit der genannten Studie bestand darin, dass erstmals SIN-lentivirale Vektoren für den Gentransfer in Blutstammzellen benutzt wurden; bei allen vorgenannten Studien waren „klassische“ gammaretrovirale Vektoren im Einsatz.

Der erfolgreiche Nachweis der Machbarkeit, das so genannte „proof of principle“, bei genetischen Erkrankungen im Blutsystem hat auch bei der Therapie anderer monogen bedingter Krankheiten zu verstärkten Forschungsaktivitäten geführt.⁸⁶ Große Aufmerksamkeit in der Öffentlichkeit fanden erste Gentherapiestudien zur Behandlung angeborener degenerativer Netzhautkrankheiten. Hier konnten in einer Reihe unabhängiger Studien sehr überzeugende Beweise der Machbarkeit und Sicherheit der Gentherapie mit AAV-Vektoren am Auge erhoben werden. Da es nach der gentherapeutischen Behandlung (und trotz der für eine Phase-I-Studie üblichen Schwerpunktsetzung auf Sicherheitsaspekte) bei einigen der Probanden zu deutlichen Verbesserungen der Sehleistung gekommen ist, wird der Gentherapie am Auge ein großes Potenzial beigemessen.⁸⁷ Allerdings sind die angeborenen degenerativen Augenkrankheiten sehr selten. Eine große Bedeutung würde der Ansatz gewinnen, sollte er sich auch auf die alters- beziehungsweise diabetesbedingte Makuladegeneration ausweiten lassen.

Insgesamt muss natürlich konstatiert werden, dass es sich bei der überwiegenden Mehrzahl der oben beschriebenen monogen bedingten Krankheiten um in der Regel sehr bis extrem seltene Erkrankungen handelt.⁸⁸ Die entwickelten Therapien kommen daher nur einer sehr begrenzten Zahl von Patientinnen und Patienten zugute. Dies macht die Entwicklung von Therapien für pharmazeutische Unternehmen weitgehend uninteressant, sodass praktisch alle Entwicklungen im Wesentlichen auf universitärer Basis und mit öffentlichen Geldern erfolgten; in Deutschland

86 Eine aktuelle Übersicht findet sich unter anderem in den Unterlagen der Jahrestagung der ESGCT in Mailand 2010 (vgl. ESGCT, 2010).

87 Einige seiner Eigenschaften machen das Auge zu einem nahezu idealen Zielorgan der Gentherapie: Es ist klein, das heißt es müssen nur relativ wenige Zellen korrigiert werden; es ist sehr gut erreichbar und zudem teilweise immunprivilegiert, das heißt die Gefahr von Immunreaktionen gegen den Vektor bzw. modifizierter Zellen ist gering.

88 Die Inzidenzen sind im Einzelnen: SCID = 1/75.000 Geburten (Fischer et al., 2005); CGD = 1 in 250.000 (Seger, 2010); WAS = 1 in 250.000 männlichen Lebendgeborenen (Galy et al., 2008).

werden zum Beispiel Verbundprojekte zur klinischen Gentherapie bei Immunmangelsyndromen durch das Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.⁸⁹ Dies mag in der ersten, von mangelnder Effizienz und Rückschlägen gekennzeichneten Phase den Vorteil gehabt haben, dass die Forschungsprogramme trotz der negativen Ergebnisse nicht einfach eingestellt, sondern von den beteiligten Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern weiter verfolgt wurden. Eine Entwicklung der neuen Therapien zum Standard für eine gegebene Erkrankung wird aber wahrscheinlich ein breiteres Engagement der pharmazeutischen Industrie erfordern, wie es in jüngster Zeit wieder verstärkt zu beobachten ist.⁹⁰

Bei anderen, vergleichsweise häufigen, monogen bedingten Krankheiten wie der Hämophilie war die Entwicklung klinischer Gentherapie-Strategien bereits vor einigen Jahren relativ weit fortgeschritten. Angesichts des hier erwarteten relativ großen Marktes (vergleichsweise hohe Patientenzahl, chronische Krankheit) und der theoretisch einfachen Therapie (schon die Präsenz eines geringen Prozentsatzes vom Normalniveau des betroffenen Gerinnungsfaktors führt zu einer Reversion des Phänotyps) war das Interesse der Industrie um einiges größer als bei den oben genannten Erkrankungen. Als Gentransfervehikel wurden vor allem AAV-Vektoren favorisiert, die eine stabile Genexpression im Muskelgewebe gewährleisten sollten. Tatsächlich waren die präklinischen Daten in verschiedenen Tiermodellen sehr überzeugend, auch wenn der Effekt mit zunehmender Größe des Modellorganismus abnahm. Leider hat sich bei der Anwendung im Rahmen klinischer Studien gezeigt, dass die AAV-transduzierten Zellen aufgrund vorbestehender Immunantworten gegen das Virus relativ schnell vom Immunsystem zerstört wurden (Mingozzi et al., 2007). Teilweise kam es sogar zu einer Immunantwort gegen den eingebrachten Gerinnungsfaktor.⁹¹ Daher arbeiten die beteiligten Gruppen zurzeit an verbesserten Vektoren; erste klinische Erfolge zeichnen sich ab (ESGCT 2011).

89 www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1197.php [19. 11. 2007].

90 So gaben im Oktober 2010 GlaxoSmithKline und die beiden italienischen gemeinnützigen Stiftungen Telethon und San Raffaele die Unterzeichnung eines Kooperationsabkommens zur Entwicklung gentherapeutischer Ansätze für die Behandlung monogen vererbter Immundefizienzerkrankungen bekannt. Ob damit ein Wiedereinstieg von „Big pharma“ in das Gentherapiefeld eingeläutet wurde, bleibt abzuwarten. Vgl. www.gsk.com/media/pressreleases/2010/2010_pressrelease_10113.htm [14. 04. 2011].

91 Diese waren Faktor VIII bei Hämophilie A, Faktor IX bei Hämophilie B; vgl. High et al., 2004.

Weitere, relativ verbreitete, monogen bedingte Krankheiten beruhen auf Mutationen in der Beta-Kette des Hämoglobin-Gens, die zu unterschiedlichen Formen angeborener Anämien führen (Thalassämie, Sichelzellanämie). Da sich diese Krankheiten erfolgreich durch allogene Blutstammzelltransplantationen behandeln lassen, liegt die Anwendung gentherapeutischer Prinzipien nahe. Für gentherapeutische Ansätze stellte jedoch die auf rote Blutzellen zu beschränkende Expression des Beta-Globin Gens aufgrund von dessen komplexer Genstruktur lange Zeit ein großes Hindernis für die klinische Umsetzung dar, auch nachdem das therapeutische Potenzial des Ansatzes prinzipiell bereits nachgewiesen war (Pawliuk et al., 2001). Inzwischen läuft eine Phase I/II-Studie mit einem lentiviralen Vektor, für die die US-amerikanische Firma *BlueBirdBio* verantwortlich zeichnet (Bank et al., 2005). Erste vielversprechende klinische Daten wurden im letzten Jahr in „Science“ veröffentlicht (Cavazzana-Calvo et al., 2010).

3.4.2 Gentherapie bei onkologischen Erkrankungen

Im Gegensatz zu monogen bedingten Krankheiten entstehen maligne Erkrankungen im Ergebnis komplexer Prozesse, die in der Regel multiple Mutationen und/oder große genomische Aberrationen einschließen. Dabei kann es sich sowohl um angeborene als auch um erworbene genetische Defekte handeln. Letztere können als Ergebnis der Einwirkung externer Faktoren wie zum Beispiel durch Gifte (inkl. Nikotin oder Alkohol), Viren oder radioaktive Strahlen auftreten. Zudem entwickelt sich ein Tumor in der Wechselwirkung mit dem Immunsystem des jeweiligen Individuums. Daher kann bis zu einem gewissen Grad davon ausgegangen werden, dass auch Tumoren ein und derselben Art neben klaren Gemeinsamkeiten über individuelle Charakteristiken verfügen. Die jüngsten revolutionären Entwicklungen der Hochdurchsatzsequenzierung („next generation sequencing“) machten es möglich, diese Hypothese durch die vollständige Sequenzierung multipler Tumoren unterschiedlicher Patientinnen und Patienten zu verifizieren. Tatsächlich zeigten sich für definierte Tumorarten sowohl eine Reihe gemeinsamer, als auch viele nur in einzelnen Tumoren detektierte Mutationen (Sjöblom et al., 2006).

Für eine potenziell erfolgreiche Gentherapie ist es essenziell, entweder die für die Tumorentstehung grundlegenden Mutationen oder aber gemeinsame Eigenschaften aller Tumorzellen zu identifizieren. Während die auslösende Mutation für einige maligne Erkrankungen seit langem bekannt ist,⁹² wird sie bei anderen noch gesucht. Auch gemeinsame Eigenschaften aller Zellen eines Tumors (sog. Tumormarker) sind therapeutisch sehr interessant, insbesondere wenn sich diese Marker nicht ebenfalls auf gesunden Zellen finden. Durch die Erstellung so genannter Tumorlandkarten mit Hilfe der Hochdurchsatzsequenzierung wird derzeit versucht, den genauen Verlauf der Tumorentstehung zu verstehen sowie neue Tumormarker zu identifizieren.⁹³ Es ist zu hoffen, dass ein besseres Verständnis der Tumorbiologie in naher Zukunft zu zielgenaueren Therapieansätzen bei allen Tumoren führen wird.

Trotz der teilweise fehlenden vollständigen Einsicht in die Biologie der malignen Erkrankungen wurden schon seit Jahren circa zwei Drittel der klinischen Gentherapiestudien im Bereich der Onkologie durchgeführt (siehe Kapitel 3.2 sowie Kapitel 9.2, Indikator 8). Dabei versuchte man, sich einige bereits bekannte grundlegende Tumoreigenschaften zu Nutze zu machen. Schon in den Anfangsjahren der Gentherapie gab es in diesem Bereich ein signifikantes Engagement der großen Pharmaindustrie, was jedoch angesichts der Misserfolge der ersten größeren Studien im Folgenden stark nachließ. Die derzeit gebräuchlichsten Strategien gentherapeutischer Ansätze in der Onkologie lassen sich wie folgt charakterisieren:

- (1) direkte Zerstörung von Tumorzellen durch das Einbringen geeigneter Gene beziehungsweise Vektoren,
- (2) Modifikation der Tumorzellen, um das Immunsystem gegen den Tumor zu aktivieren,
- (3) Modifikation der Immunzellen, um sie für eine adoptive Immuntherapie gegen den Tumor zu aktivieren oder unerwünschte Aktivitäten gegen gesundes Gewebe zu verhindern,

92 Ein bekanntes Beispiel ist die chromosomale Translokation 9/21 in Blutstammzellen, die zum so genannten Philadelphia-Chromosom führt. Das dadurch entstehende Fusionsgen BCR-ABL vermittelt ein permanentes Wachstumssignal, welches in der Regel zur Entstehung einer chronischen myeloischen Leukämie (CML) führt.

93 Dieses Projekt wird vor allem vom International Cancer Genome Consortium vorangetrieben; vgl. www.icgc.org/ [14.04.2011].

- (4) Zerstörung von „supportiven“ Geweben, die der Tumor für sein Wachstum benötigt (Tumorstroma einschließlich Blutgefäße),
- (5) Schutz gesunder Zellen gegen die Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie.

(1) Die direkte Zerstörung von Tumorzellen kann durch das Einbringen konditionell toxischer Gene oder Apoptose-fördernder Gene induziert werden. Die ersten Phase-III-Studien zur Gentherapie zielten zum Beispiel auf die Zerstörung von Hirntumoren durch retrovirale Transduktion mit dem *Herpes Simplex Virus* Suizidgen Thymidinkinase (HSV-tk) und anschließende Applikation des korrespondierenden Pro-Pharmakons („Prodrug“) Ganciclovir. Ein alternativer Ansatz beruht auf dem adenoviralen Gentransfer des Tumorsuppressorgens p53, dessen so wiederhergestellte Expression zur Induktion einer Apoptose oder Differenzierung in den Tumorzellen führen soll. Ein auf dieser Strategie basierender Vektor Adp53 wurde als weltweit erstes kommerzielles Gentherapieprodukt (Gendicine®) für die klinische Anwendung lizenziert (Wilson, 2005). Nach chinesischen Angaben wurden bisher mehrere Tausend Patientinnen und Patienten aus verschiedenen Ländern mit Gendicine® behandelt, wobei eine „signifikante Effizienz“ beobachtet wurde: Der Vektor wurde bei über 50 verschiedenen Tumorarten angewendet und über verschiedene Wege appliziert. Die beschriebene Effizienz trat nach Angaben der chinesischen Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler vor allem auf, wenn der Vektor gemeinsam mit anderen Behandlungsformen (Radiotherapie, Chemotherapie) benutzt wurde (Peng et al., 2005; 2007). Leider ist die Datenlage schwierig zu sondieren, da von chinesischer Seite bisher keine Daten aus großen, Placebo-kontrollierten Studien vorgelegt wurden.

Besonders vielversprechend sind derzeit Gentherapieansätze, die auf so genannten onkolytischen Viren beruhen. Die Idee dieser Ansätze besteht darin, dass Tumorzellen durch Viren, die sich ausschließlich oder vorrangig im Tumorgewebe ausbreiten, lysiert werden. Diese Selektivität kann auf verschiedenen Viruseigenschaften beruhen, die vom bevorzugten Eintritt in die Tumorzellen bis zur selektiven Genexpression und/oder Virusreplikation in den malignen Zellen beruhen. Das Prinzip selektiv onkolytischer Viren lässt sich sehr gut am Beispiel des adenoviralen Vektors (AV) ONYX015 illustrieren, der ursprünglich 1987 als Deletionsvariante (dl1520) beschrieben wurde (Barker/Berk, 1987). Dem dl1520 AV fehlt das E1B55K-Gen, dessen Genprodukt an das p53-Molekül bindet und so verhindert, dass in einer durch das Virus infizierten Zelle der induzierte Zelltod (Apoptose) ausgelöst wird. Mit Hilfe dieses Mechanismus' kann ein normales Virus die Zelle als Virusfabrik benutzen, bis genug neue Viruspartikel gebil-

det sind. Bekanntlich sind die meisten menschlichen Tumoren durch einen Verlust des Tumorsuppressorgens p53 charakterisiert. In solchen Zellen dürfte das E1B55K-Genprodukt also nicht benötigt werden, um eine Virusreplikation zu ermöglichen. Tatsächlich konnten Bischoff et al. (1996) zeigen, dass sich das defekte Virus (jetzt ONYX015) ausschließlich in p53-negativen Zellen replizierte und diese lysierte, während es normalen Zellen nichts anhaben konnte. Da die Vermehrung dieses somit konditionell replizierenden Vektors selbst-limitierend ist, also unmittelbar von der Präsenz maligner Zellen abhängt, schien der Vektor eine ideale Waffe gegen Tumoren und selbst entfernte Metastasen zu sein; diese Annahme führte zu einer breiten Anwendung in mehreren Studien. Allerdings erwies sich die starke Immunogenität der Adenoviren als hemmend für den Erfolg von ONYX015, da die Viren relativ schnell vom Immunsystem der so behandelten Patientinnen und Patienten eliminiert wurden, bevor sie den Tumor zerstören konnten. Trotzdem zeigte ONYX015 bei der gemeinsamen Anwendung mit Radio- und/oder Chemotherapie signifikante klinische Effekte in kontrollierten klinischen Studien. Inzwischen wurde ein dem Ursprungsvektor ONYX015 sehr ähnliches Konstrukt unter dem Namen Oncorine® als weltweit zweites kommerzielles Gentherapieprodukt durch die Firma *Shanghai Sunway Biotech* in der V.R. China lizenziert.⁹⁴ Jedoch ist auch hier die Datenlage nicht vollständig überzeugend (Kirn, 2006).

Zurzeit arbeiten weltweit viele Gruppen an verschiedenen onkolytischen Vektoren, die auf einer Reihe unterschiedlicher Viren basieren. Die Liste potenziell onkolytischer Viren wird kontinuierlich länger (vgl. zur Übersicht: Liu et al., 2007; Eager/Nemunaitis, 2011; Seymour, 2011).⁹⁵ Der kürzliche Einstieg der weltweit wichtigsten Biotechnologie-Firma *Amgen* in das Feld der onkolytischen Virotherapie durch die Übernahme der Firma *Biovex* deutet auf eine möglicherweise rasante klinische Entwicklung in den nächsten Jahren hin (Kirn, 2011).

(2) Die Idee, Tumorzellen durch genetische Modifikation für das Immunsystem erkennbar zu machen, gehörte bereits zu den ersten Strategien der Gentherapie. Bereits 1995 wurden hierzu die ersten beiden klinischen Gentherapiestudien in Deutschland durchgeführt; beide zielten auf die Aktivierung des Immunsystems durch die Einführung immunstimulatorischer Gene in die Tumorzellen. Diese, wie eine Reihe anderer initialer Studien zeigten jedoch nur sehr limitierte

94 www.sunwaybio.com.cn/en/product.html [13.04.2011].

95 Auch eine Reihe deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler arbeiten an unterschiedlichen onkolytischen Viren: Mühlebach et al., 2010; Rommelaere et al., 2010; Muik et al., 2011; Quirin et al., 2011; Weibel et al., 2011.

klinische Effizienz. Dies wurde damit erklärt, dass die Expression einzelner immunstimulatorischer Zytokine, die sich bei transplantierten Tumoren im Mausmodell als wirksam erwiesen hatten, bei einem zumeist über Jahre im Körper des Menschen evolvierten Tumor keine Wirkung mehr hat (Willimsky/Blankenstein, 2000). Trotz der relativ negativen Datenlage wurde das zu Grunde liegende Prinzip angesichts einzelner Erfolge und des sehr guten Sicherheitsprofils der Phase-I/II-Studien von mehreren Protagonisten weiter entwickelt. Zurzeit befinden sich verschiedene GM-CSF-exprimierende Tumor-Zelllinien („GVAX“) der Firma *BioSante*⁹⁶ in späten Phasen der klinischen Prüfung, sodass in relativ kurzer Zeit klar sein wird, ob ein signifikanter klinischer Nutzen mit dieser Strategie zu erreichen ist.

Zugleich wurde angesichts der beobachteten mangelnden Effizienz der ersten Studien das beschriebene Prinzip dahingehend weiterentwickelt, dass gleichzeitig mehrere immunstimulatorische Gene oder Kombinationen aus solchen zusammen mit den in Tumorzellen oft fehlenden MHC-Genen in die malignen Zellen eingebracht wurden. Gänsbacher und Kollegen entwickelten und testeten zum Beispiel eine allogene Prostata-Ca-Zelllinie, die gleichzeitig rekombinantes IL-2 und Interferon- γ sezerniert (Brill et al., 2007). Die Entwicklung dieser Zelllinie zu einer Prostatakrebsvakzine durch die Firma *VPM*⁹⁷ wurde im Rahmen der BioRegion vom Bundesministerium für Bildung und Forschung gefördert.⁹⁸ Bisherige Testungen im Rahmen von Phase-I/II-Studien verliefen vielversprechend.

(3) Umgekehrt wird auch versucht, immunologische Effektorzellen genetisch zu modifizieren, um sie für eine adoptive Immuntherapie nutzbar zu machen. Dabei wird faktisch das Potenzial einer bereits existenten Immunantwort gegen auf dem Tumor präsente Antigene benutzt. Im Kontext der allogenen Blutstammzelltransplantation ist das Prinzip der adoptiven Immuntherapie durch Donorlymphozyteninfusionen seit 1990 etabliert (Kolb et al., 1990). Da die Spenderlymphozyten auch gesundes Gewebe als fremd erkennen können und dies zu einer lebensbedrohlichen Spender-gegen-Wirt-Krankheit (GvHD) führen kann, wurde Mitte der 1990er Jahre von mehreren Gruppen vorgeschlagen, die Spender-T-Lymphozyten mit einem Suizidgen auszustatten, um im Falle einer GvHD-Entwicklung eine Art Notbremse ziehen zu können

96 www.biosantepharmaceutical.com/Cancer-Vaccines.php [13.04.2011].

97 www.vaccine-manager.de/ [13.04.2011].

98 www.bioregion.de/ [13.04.2011].

(Bonini et al., 1997; Tiberghien et al., 2001). Diese Strategie wurde im Rahmen mehrerer EU-Verbünde auch unter deutscher Beteiligung entwickelt und wird zurzeit im Rahmen verschiedener klinischer Studien getestet. Mehrere Firmen sowohl in Europa⁹⁹ als auch in Übersee¹⁰⁰ versuchen, unterschiedliche Suizidgentchnologien zu kommerzialisieren. In Deutschland wurden bereits klinische Studien in Hamburg (Fehse et al., 2004b) und Hannover (Borchers et al., 2011) durchgeführt.

Ein wesentlich universelleres Prinzip benutzt den Transfer von spezifischen, gegen Moleküle auf den Tumorzellen gerichteten T-Zellreptoren (TCR) oder speziell entwickelten chimären Antigenrezeptoren (CARs, auch T-bodies) (Friedmann-Morvinski et al., 2005) in Spender-T-Zellen, um diese gegen den bisher ignorierten Tumor zu aktivieren (Übersicht: Xue/Stauss, 2007). Somit wird de facto ebenfalls eine Immunantwort auf den Patienten übertragen. Einen großen Schub bekam das Feld durch therapeutische Erfolge bei als „austherapiert“ geltenden Melanom-Patientinnen und -Patienten (Morgan et al., 2006). Inzwischen wurde die Strategie bei einer Reihe weiterer maligner Neoplasien erfolgreich angewendet (Parkhurst et al., 2011; Robbins et al., 2011). Auch der CAR-Gentransfer wird schon seit einigen Jahren in klinischen Studien getestet. Allerdings waren die ersten Ergebnisse trotz guter präklinischer Daten relativ ernüchternd. Als Ursache galten vor allem technische Schwierigkeiten, wie ein instabiler Gentransfer nach Transfektion sowie die kurze Überlebensdauer infundierter Zellen aufgrund (a) der ex-vivo-Aktivierung und (b) des Fehlens eines kostimulierenden Signals (Morgan et al., 2010b). Diese Probleme sollten durch „second“ und „third generation CARs“ überwunden werden (Schmidt et al., 2011). Tatsächlich weisen erste klinische Befunde auf eine höhere Effizienz der verbesserten CAR-Konstrukte (Büning et al., 2010).

Allerdings wurden inzwischen sowohl für den TCR- als auch den CAR-Gentransfer erste schwere Nebenwirkungen berichtet. Nach TCR-Gentransfer wurde im Mausmodell die Entstehung einer letalen GvHD infolge Rezeptorketten-Mispairing beobachtet (Bendle et al., 2010). Eine solche Nebenwirkung kann in Zukunft wahrscheinlich durch ein intelligentes Design der eingebrachten TCR-Ketten verhindert werden, welches die Paarung mit endogenen Rezeptorketten verhindert (Bendle et al., 2010). Ein weiterer limitierender Aspekt besteht in der Expression der als Tumorantigene gewählten Zielstrukturen auf normalen Zellen des Körpers. Diese

99 www.molmed.com/eng/pipeline_TK.asp [13.04.2011].

100 www.belllicum.com/ [13.04.2011].

können durch die transferierten hochreaktiven T-Zellen angegriffen werden und somit zur Schädigung gesunder Gewebe führen.¹⁰¹ Ähnliche Risiken der unerwünschten Zerstörung gesunder Gewebe infolge der Expression ihrer Zielstrukturen wurde auch für chimäre Antigenrezeptoren berichtet.¹⁰² Zudem besteht offensichtlich die Gefahr, dass die Infusion von CAR-exprimierenden T-Zellen in einigen Zellen einen Zytokinsturm auslöst, der potenziell tödliche Folgen haben kann (Büning et al., 2010).¹⁰³

Führende europäische Gruppen (einschließlich mehrerer deutscher Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern) haben die Strategie der adoptiven Immuntherapie in dem Verbund ATTACK gemeinsam weiterentwickelt;¹⁰⁴ in Deutschland werden entsprechende Arbeiten zudem in einem DFG-Transregio „Grundlagen und Anwendungen der adoptiven T-Zell-Therapie“¹⁰⁵ gefördert. Laufende und geplante klinische Studien werden zeigen, ob es durch T-Zell-rezeptor- beziehungsweise CAR-Gentransfer tatsächlich gelingt, eine effiziente und möglichst nebenwirkungsarme Immuntherapie für unterschiedliche Tumorentitäten zu entwickeln.

(4) Die ersten auf die Zerstörung des Tumorstromas gerichteten Strategien (zur Übersicht Kamertoens et al., 2005) haben, ähnlich wie verschiedene pharmazeutische Ansätze, das Ziel verfolgt, die für das Tumorwachstum notwendige Neubildung von Blutgefäßen zu unterdrücken (zur Übersicht Liu/Deisseroth, 2006; Brandwijk et al., 2007). So werden Endothelzellen und entsprechende Vorläuferzellen mit verschiedenen, in der Regel viralen Vektoren modifiziert, die

101 Johnson et al. (2009) berichteten, dass die Infusion von gegen Melanoma/Melanozyten-Antigene gerichteten T-Zellen nicht nur zur Tumorregression, sondern auch zur Zerstörung normaler Melanozyten führte. Dies äußerte sich in unerwünschten Nebenwirkungen wie Augenentzündung und Hörverlust. Im Rahmen einer klinisch erfolgreichen Studie zur Behandlung des metastasierenden Kolorektal-Karzinoms kam es in allen drei Patienten zu unerwünschten Nebenwirkungen in Form einer schweren, transienten Colitis. Die infundierten T-Zellen, die mit einem TCR gegen das „humane carcinoembryonic antigen“ (CEA) ausgestattet worden waren, hatten das Antigen offensichtlich auch auf gesunden Zellen des Darms erkannt (Parkhurst et al., 2011).

102 Schon in einer der ersten Studien mit CARs zur Behandlung des metastasierenden Nierenzellkarzinoms beobachteten Lamers et al. (2006) die Entwicklung von Cholangitiden infolge der Expression des Zielantigens carbonic anhydrase IX auf Gallengangszellen.

103 Kürzlich wurden zwei Todesfälle im Zusammenhang mit der Nutzung von CARs bei Patienten mit schweren Krebserkrankungen berichtet (Brentjens et al., 2010; Morgan et al., 2010a).

104 www.attack-cancer.org/ [13. 04. 2011].

105 www.sfb-tr36.de [13. 04. 2011].

unterschiedlichste anti-angiogenetische Faktoren exprimieren.¹⁰⁶ Auch können Endothelzellen oder deren Vorläuferzellen ex vivo mit Suizidgenen ausgestattet werden, um später (im Tumor) neu gebildete Gefäße durch Induktion des Suizids zu zerstören.

Alternative Strategien richten sich gegen weitere Stromaelemente: So haben jüngere Arbeiten gezeigt, dass aus dem Knochenmark stammende mesenchymale Stromazellen sowie verwandte Zelltypen die bemerkenswerte Eigenschaft zeigen, selektiv in wachsende Tumoren einzuwandern und sich in das Tumorstroma zu integrieren. Aufbauend auf diesen Befunden wird versucht, diese Zellen zu benutzen, um analog zu dem oben beschriebenen Vorgehen bei den Gefäßen das Tumorstroma direkt zu zerstören oder zur Produktion wachstumshemmender Agenzien einzusetzen (zur Übersicht Hall et al., 2007).¹⁰⁷

(5) Schließlich wurden in den USA und Japan klinische Studien durchgeführt, um mittels Gentransfer einen möglichen Schutz gesunder Blutstammzellen gegen die Nebenwirkungen einer zytotoxischen Chemotherapie zu vermitteln. Mit Hilfe retroviraler Vektoren werden Varianten menschlicher Gene übertragen, deren Überexpression Chemotherapeutika entgiftet oder bereits den Eintritt bestimmter toxischer Substanzen in die Zellen verhindert. Für den Tumorpatienten könnte dies die Möglichkeit einer intensivierten und damit wirksameren Chemotherapie eröffnen. Darüber hinaus ist dieser Ansatz der konditionalen Resistenz von grundsätzlichem Interesse für die Anreicherung genetisch modifizierter Blutstammzellen von einem eingangs niedrigen Niveau auf einen Wirkspiegel, der auch bei komplexen Erkrankungen der Blutbildung eine effiziente Therapie verspricht (Neff et al., 2006).

Die hier aufgezählten Strategien zur Gentherapie bei onkologischen Erkrankungen geben nur einen groben Überblick. Hinsichtlich der geografischen Verortung der hieran forschenden Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler lässt sich feststellen, dass die meisten klinischen Studien

106 Dazu gehören endogene Angiogenese-Inhibitoren wie Angiostatin, Endostatin und Platelet factor-4 oder auch Agenzien, die pro-angiogenetische Peptide oder deren Rezeptoren blockieren (z. B. Antikörper gegen FGF, VEGF, oder lösliche VEGF-Rezeptoren). Auch spezifische Inhibitoren des endothelialen Zellwachstums wurden bereits klinisch getestet; vgl. zur Übersicht: Liu/Deisseroth, 2006.

107 In einem noch komplexeren Ansatz werden mesenchymale Stromazellen als infiltrierende Vektorproduzenten benutzt, die in unmittelbarer Nachbarschaft zu den Tumorzellen Vektoren freisetzen, welche konditionell toxische Gene tragen. Wichtige Arbeiten auf diesem Gebiet stammen von Dorothee von Laer; vgl. Miletic et al., 2007.

in diesem Bereich in den USA laufen, auch wenn in Europa insbesondere auf dem Feld der Immuntherapie sehr viele Gruppen im Bereich der klinischen und translationalen Forschung aktiv sind. Aufgrund des vergleichsweise großen Marktes ist im Bereich der Onkologie ein wieder erstarkendes Interesse der Pharmaindustrie an gentherapeutischen Strategien zu registrieren, sofern sich die Therapeutika in großen Maßstäben herstellen lassen. Individualisierte, zelltherapeutische Ansätze sind aufgrund der vergleichsweise hohen Kosten für die Industrie offensichtlich weniger interessant.

Krebserkrankungen sind zumeist mit komplexen genetischen Veränderungen in den malignen Zellen verbunden. In den Fällen, in denen eine bestimmte Mutation zwingend für das Überleben des bösartigen Klons notwendig ist, lassen sich effiziente gezielte Therapien entwickeln. Liegen dagegen komplexe Aberrationen vor und/oder ist das kausale Ereignis nicht bekannt, kommen Kombinationstherapien zum Einsatz, die sich gleichzeitig gegen mehrere Eigenschaften der Tumorzellen richten. So soll verhindert werden, dass sich Subklone der bösartigen Zellen der Therapie entziehen können. Entsprechend ist auch für die meisten Gentherapieansätze in der Onkologie nicht zu erwarten, dass sie als Monotherapien funktionieren werden, selbst wenn präklinische Daten oft andere Schlüsse nahelegen scheinen. Stattdessen dürfte die Zukunft der Gentherapie in der Kombination mit konventionellen Krebstherapien liegen.

3.5. Zusammenfassung

Betrachtet man die Entwicklung der Gentherapie über die letzten zwei Jahrzehnte, so muss festgestellt werden, dass die anfänglich hohen Erwartungen bezüglich der möglichen Marktreife erster gentherapeutischer Verfahren und abgeleiteter Arzneimittel bereits in den 1990er Jahren sehr unrealistisch waren. Nach der initialen Begeisterung und den Rückschlägen Ende des 20. und Anfang des 21. Jahrhunderts befindet sich die Gentherapie derzeit in einer Phase der Konsolidierung und technologischen Optimierung. Dabei gelang es durch eine breit angelegte Forschung, sowohl Wirkprinzipien als auch die Ursachen von Nebenwirkungen des therapeutischen Gentransfers besser zu verstehen. Zugleich brachten die letzten Jahre wichtige Fortschritte in akzessorischen Disziplinen wie Zelltherapie, einschließlich stammzellbiologischer Grundlagenforschung, molekularer Toxikologie sowie Applikations- oder verschiedener Bildgebungsverfahren.

Durch verstärkte Arbeit im präklinischen und translationalen Bereich wurden in mehreren Feldern signifikante Fortschritte erreicht: Bei einigen monokausalen, genetisch bedingten Krank-

heiten, insbesondere Immundefekten (Buckley, 2004), konnte das lange ersehnte „proof of principle“ erreicht werden. Wichtige klinische Studien mit therapeutischem Effekt wurden dabei vor allem in Europa durchgeführt; sie lassen sich im Jahr 2011 wie folgt zusammenfassen (Santilli et al., 2008; Qasim et al., 2009):

- ▶ 17 von 20 behandelten pädiatrischen SCID-X1-Patienten in Paris und London profitierten von der Therapie (Hacein-Bey-Abina et al., 2010; Gaspar et al., 2011). Weniger erfolgreich war die Therapie dagegen bei älteren Erkrankten (Thrasher et al., 2005; Chinen et al., 2007). Dies brachte die wichtige Erkenntnis, dass die Therapie von Immundefekten möglichst früh erfolgen sollte.
- ▶ Neun von zehn ADA-SCID-Patientinnen und Patienten in Mailand erreichten eine Immunrekonstitution (Aiuti et al., 2009). Auch die weltweiten Daten sind vielversprechend – bei zwei Dritteln der mehr als 30 behandelten Kinder konnte eine Immunrekonstitution erreicht werden. Dass die Ergebnisse in Italien so deutlich über dem internationalen Durchschnitt liegen, dürfte an der größeren Zahl transplantierte genkorrigierter Zellen liegen (Qasim et al., 2009).
- ▶ Bei zwei an septischer Granulomatose leidenden Patienten in Frankfurt a. M. kam es zu einem durchgreifenden (Ott et al., 2006), jedoch transienten klinischen Effekt. In der CGD-Studie funktionierte die Gentherapie monogen bedingter Krankheiten erstmals bei erwachsenen Patienten (Thrasher, 2005). Allerdings traten bei beiden Patienten schwere, therapie-assoziierte Komplikationen auf (Stein et al., 2010).
- ▶ In Hannover wurde ein therapeutischer Effekt bei neun von zehn behandelten Kindern mit Wiskott-Aldrich-Syndrom beobachtet (Boztug et al., 2010). Allerdings wurde bei einem der Kinder in der Nachbeobachtung eine Leukämie diagnostiziert, die als Nebenwirkung der Gentherapie klassifiziert wurde.

Bezogen auf diese in Europa durchgeführten Studien lässt sich konstatieren, dass über 90% der beteiligten, zumeist pädiatrischen Patientinnen und Patienten (39 von 42) von der Behandlung zumindest zeitweise profitierten; bei 27 der 32 (>5 Jahre seit Therapiebeginn) besteht der therapeutische Nutzen fort. Bei einer Reihe beträgt die Nachbeobachtungszeit bereits mehr als zehn Jahre, sodass hier von einer langfristigen Heilung ausgegangen werden kann.

Allerdings traten auch schwere Nebenwirkungen auf – bisher sechs Patienten erkrankten an Leukämien, zwei an myelodysplastischen Syndromen. Zwei dieser Patienten verstarben, einer

an schweren Infektionen nach der Rückkehr seiner Grundkrankheit (CGD), der andere an Komplikationen nach einer allogenen Stammzelltransplantation. Auch wenn das Auftreten weiterer Leukämien bei erfolgreich Behandelten nicht ausgeschlossen werden kann, spricht die bisherige Bilanz deutlich für die Gentherapie. Dies insbesondere angesichts der Tatsache, dass die Patientinnen und Patienten eine lange Vorgeschichte erfolgloser Therapieversuche hinter sich hatten, eine sichere Therapiealternative nicht zur Verfügung stand und die Gesamtlebenserwartung je nach Grundkrankheit sehr begrenzt war.

Mit Ausnahme des ADA-SCID steht für die schweren Immundefizienzen nur die allogene Stammzelltransplantation als alternative kausale Therapieoption zur Verfügung. Für ADA-SCID-Patientinnen und -Patienten besteht die prinzipielle Möglichkeit einer Immunersatztherapie mit Adenosideaminase. Diese führt bei der Mehrzahl zu einer Linderung der Krankheitssymptome, nicht jedoch zur Heilung (Fischer et al., 2004). Die Überlebensrate unter ADA-Ersatz beträgt jedoch nur circa 66% (Booth et al., 2007). Bei den genannten anderen Immundefizienzen wird versucht, das Infektionsrisiko durch umfassende Isolationsmaßnahmen sowie prophylaktische Antibiose zu verringern. Dies führt jedoch mit zunehmender Krankheitsdauer zur Generierung multipler Resistenzen, wodurch sich die Wahrscheinlichkeit einer erfolgreichen Stammzelltransplantation verringert. Für eine Stammzelltransplantation muss ein passender Spender (mit identischen oder nahezu identischen humanen Leukozytenantigenen) gefunden werden (Buckley, 2004). Dies gelingt leider nur bei circa einem Drittel, und auch in diesem Fall ist die allogene Blutstammzelltransplantation mit sehr schweren Nebenwirkungen und relativ hohen Mortalitätsraten verbunden (Booth et al., 2007).

Die bisher bei der Behandlung von monogen bedingten Krankheiten beobachteten, zum Teil schwerwiegenden Nebenwirkungen ließen sich in fast allen Fällen auf eine Insertionsmutagenese zurückführen. Zu berücksichtigen ist an dieser Stelle, dass die dort zum Einsatz gekommene Vektortechnologie in den 1990er Jahren entwickelt wurde, als das Risiko der Insertionsmutagenese als relativ gering eingeschätzt wurde. Seit Anfang der 2000er Jahre wird intensiv an der Verbesserung sowohl viraler als auch nicht-viraler Gentransfertechnologien geforscht. Wenn es

gelingt, das Risiko der Insertionsmutagenese zu minimieren, dürfte die Gentherapie schon in wenigen Jahren die Therapie der Wahl für einige schwere Immundefekte darstellen.

Mit dem seit Beginn der 2000er Jahre wiederkehrenden Optimismus im Gentherapiefeld wurden auch die Aktivitäten auf vielen anderen Feldern verstärkt. Paradigmatisch hierfür stehen zwei sehr unterschiedliche Anwendungsgebiete – Tumorerkrankungen und Augenkrankheiten. In beiden Bereichen war eine Reihe von Aktivitäten nicht nur im Bereich der präklinischen und translationalen Forschung sondern auch hinsichtlich der klinischen Umsetzung in Phase-I/II-Studien zu verzeichnen. Diese führten, nicht zuletzt auf der Basis einer verbesserten Effizienz und Sicherheit des Gentransfers, zu vergleichsweise großen Fortschritten, die sich in unmittelbaren klinischen Erfolgen widerspiegeln. Zugleich zeigt das Beispiel der adoptiven Immuntherapie mit chimären Antigenrezeptoren, dass auch hier eine zunehmende klinische Wirksamkeit direkt mit dem Auftreten schwerer Nebenwirkungen assoziiert ist – getreu dem pharmakologischen Grundprinzip „keine Wirkung ohne Nebenwirkung“. Inwieweit sich die jüngsten Erfolge auch im großen Rahmen bestätigen lassen, werden zukünftige vergleichende Studien zeigen müssen.

Ebenfalls zu konstatieren ist, dass sich deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler insbesondere in den Bereichen Vektorentwicklung, Sicherheit des Gentransfers und molekulare Analyse genetisch modifizierter Zellen international führende Positionen erarbeitet haben. Bei der klinischen Anwendung der Gentherapie sind vor allem die Studien bei angeborenen Immundefekten und im Bereich der Immuntherapie von malignen Erkrankungen zu nennen.¹⁰⁸ Aber auch in anderen Bereichen (Tumorthherapie, HIV) wurden bereits wichtige klinische Erfahrungen gesammelt. Im internationalen Maßstab steht Deutschland hinsichtlich der Anzahl zugelassener Gentherapiestudien an dritter Stelle hinter den USA und Großbritannien. Insbesondere bei den seltenen monogen bedingten Krankheiten wird in Zukunft die internationale Zusammenarbeit eine noch wichtigere Rolle spielen. Mehrere deutsche Gruppen waren an der Etablierung eines „Transatlantic Gene Therapy Consortium (TAGTC)“¹⁰⁹ beteiligt. Die internationale Vernetzung trägt dazu bei, den oft hohen Forschungsaufwand durch Spezialisierung einzelner Zentren besser zu fokussieren.

108 Mit der Firma EUFETS GmbH ist in Deutschland zudem einer der in Europa führenden Produzenten retroviraler Vektoren für klinische Anwendungen beheimatet; www.eufets.com/ [11.04.2011].

109 Vgl. Williams et al., 2010.

Fraglich bleibt weiterhin, ob das Feld nur auf der Basis der limitierten Mittel von öffentlichen Geldgebern in der Lage sein wird, solche Studien erfolgreich durchzuführen. Aktuell unterstützt die Deutsche Forschungsgemeinschaft einige Forschungsverbünde, die sich gentherapeutischen Fragestellungen widmen, unter anderem das Schwerpunktprogramm „Mechanisms of gene vector entry and persistence“¹¹⁰ (SPP1230) sowie den Sonderforschungsbereich Transregio (SFB-TR 36)¹¹¹ „Principles and Applications of Adoptive T-Cell Therapy“. Hinzu kommen andere SFBs und Graduiertenkollegs, in denen gentherapeutische Projekte eingebettet sind. Vom Bundesministerium für Bildung und Forschung werden im Rahmen des Programms „Innovative Therapien“ auch mehrere Gentherapieverbünde gefördert:

- ▶ Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2,
- ▶ Foamyvirus Netzwerk für die Gentherapie der Fanconi-Anämie (FoneFA),
- ▶ Innovative Gentherapie von Immundefizienz (iGENE),
- ▶ Netzwerk für pädiatrische Immundefizienzen (PIDNET).

Auch im Rahmen der Gründeroffensive wurden gentherapeutische Ansätze unterstützt, zum Beispiel das auf die Behandlung von AIDS zielende Projekt „Entwicklung und Kommerzialisierung eines biotechnologischen Verfahrens zur Eradikation proviraler HIV-1 DNA aus Patientenzellen.“ Zudem spielen deutsche Forscherteams auch in EU-geförderten Verbünden zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle (siehe Kapitel 9.2, Indikator 5 und 6).

Solche Förderprogramme und andere Strukturmaßnahmen haben wesentlich dazu beigetragen, dass deutsche Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler die oben angesprochene führende Rolle in mehreren Feldern der gentherapeutischen Forschung einnehmen konnten (siehe Kapitel 9.2, Indikator 3). Allerdings hängt das Feld hauptsächlich von Initiativkraft und Innovationen der akademischen Forschung ab; die Unterstützung von Seiten der Industrie ist in Deutschland nach wie vor marginal. Sollte angesichts dessen die öffentliche Förderung zurückgeschraubt werden, ohne dass dies durch den Einstieg privater Geldgeber¹¹² kompensiert wird, droht die Gefahr, dass in Deutschland translationale Projekte und insbesondere klinische

¹¹⁰ www.schwerpunktprogramm1230.de/ [28.04.2011].

¹¹¹ www.sfb-tr36.com/ [28.04.2011].

¹¹² Unter diesem Gesichtspunkt sind die international zu beobachtenden ersten Anzeichen für eine allmähliche Rückkehr der großen Pharmaindustrie in die Gentherapie sicher positiv zu werten.

Studien nicht mehr durchgeführt werden können. Dies wäre besonders fatal im Angesicht der Leistungsfähigkeit der akademischen präklinischen Gentherapieforschung.

3.6 Literatur

Adler, H. et al. (2003): Cloning of herpesviral genomes as bacterial artificial chromosomes. In: *Rev Med Virol* 13:111–121.

Aiuti, A. et al. (2002): Correction of ADA-SCID by stem cell gene therapy combined with nonmyeloablative conditioning. In: *Science* 296:2410–2413.

Aiuti, A. et al. (2007): Multilineage hematopoietic reconstitution without clonal selection in ADA-SCID patients treated with stem cell gene therapy. In: *J Clin Invest* 117(8):2233–2240.

Aiuti, A. et al. (2009): Gene therapy for immunodeficiency due to adenosine deaminase deficiency. In: *N Engl J Med* 360:447–458.

Alexander, B. L. et al. (2007): Progress and prospects. Gene therapy clinical trials (part 1). In: *Gene Ther* 14:1439–1447.

Allers, K. et al. (2011): Evidence for the cure of HIV infection by CCR5 Δ 32/ Δ 32 stem cell transplantation. In: *Blood* 117:2791–2799.

Alton, E. et al. (2007): Progress and prospects. Gene therapy clinical trials (part 2). In: *Gene Ther* 14:1555–1563.

Alwin, S. et al. (2005): Custom zinc-finger nucleases for use in human cells. In: *Mol Ther* 12:610–617.

Anderson, W. F. (1972): Genetic therapy. In: Hamilton, M. (ed.): *The New Genetics and the Future of Man*. Grand Rapids:109–124.

Anderson, W. F. (2000): Gene therapy. The best of times, the worst of times. In: *Science* 288(5466):627–629.

Anderson, W. F./Fletcher, J. C. (1980): Sounding boards. Gene therapy in human beings. When is it ethical to begin? In: *N Engl J Med* 303:1293–1297.

Anliker, B. et al. (2010): Specific gene transfer to neurons, endothelial cells and hematopoietic progenitors with lentiviral vectors. In: *Nat Methods* 7:929–935.

Baer, A./Bode, J. (2001): Coping with kinetic and thermodynamic barriers. RMCE, an efficient strategy for the targeted integration of transgenes. In: *Curr Opin Biotechnol* 12:473–480.

Baiker, A. et al. (2000): Mitotic stability of an episomal vector containing a human scaffold/matrix-attached region is provided by association with nuclear matrix. In: *Nat Cell Biol* 2:182–184.

- Bainbridge, J. W. et al. (2008):** Effect of gene therapy on visual function in Leber's congenital amaurosis. In: *N Engl J Med* 358:2231–2239.
- Baltimore, D. (1970):** Viral RNA-dependent DNA polymerase. In: *Nature* 226:1209–1211.
- Bank, A. et al. (2005):** A phase I/II clinical trial of beta-globin gene therapy for beta-thalassemia. In: *Ann N Y Acad Sci* 1054:308–316.
- Barker, D. D./Berk, A. J. (1987):** Adenovirus proteins from both E1b reading frames are required for transformation of rodent cells by viral infection and DNA transfection. In: *Virology* 156:107–121.
- Baron, U. et al. (1997):** Tetracycline-controlled transcription in eukaryotes. Novel transactivators with graded transactivation potential. In: *Nucleic Acids Res* 25:2723–2729.
- Bartholomae, C. C. et al. (2011):** Lentiviral Vector Integration Profiles Differ in Rodent Postmitotic Tissues. In: *Mol Ther* 19:703–710.
- Bauer, T. R. et al. (2008):** Successful treatment of canine leukocyte adhesion deficiency by foamy virus vectors. In: *Nat Med* 14:93–97.
- Bauer, T. R. Jr. et al. (2011):** Treatment of canine leukocyte adhesion deficiency by foamy virus vectors expressing CD18 from a PGK promoter. In: *Gene Ther* 18:553–559.
- Baum, C. et al. (1995):** Novel retroviral vectors for efficient expression of the multidrug-resistance (mdr-1) gene in early hemopoietic cells. In: *J Virol* 69:7541–7547.
- Baum, C. et al. (2003):** Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. In: *Blood* 101: 2099–2114.
- Baum, C. et al. (2006a):** Mutagenesis and oncogenesis by chromosomal insertion of gene transfer vectors. In: *Hum Gene Ther* 17:253–263.
- Baum, C. et al. (2006b):** Retrovirus vectors. Toward the plentivirus? In: *Mol Ther* 13(6):1050–1063.
- Belay, E. et al. (2010):** Novel hyperactive transposons for genetic modification of induced pluripotent and adult stem cells. A nonviral paradigm for coaxed differentiation. In: *Stem Cells* 28:1760–1771.
- Bendle, G. M. (2010):** Lethal graft-versus-host disease in mouse models of T cell receptor gene therapy. In: *Nat Med* 16(5):565–570.
- Beyer, W. R. et al. (2002):** Oncoretrovirus and lentivirus vectors pseudotyped with lymphocytic choriomeningitis virus glycoprotein. Generation, concentration, and broad host range. In: *J Virol* 76:1488–1495.
- Biasco, L. et al. (2011):** Integration profile of retroviral vector in gene therapy treated patients is cell-specific according to gene expression and chromatin conformation of target cell. In: *EMBO Mol Med* 3:89–101.
- Bischoff, J. R. et al. (1996):** An adenovirus mutant that replicates selectively in p53-deficient human tumour cells. In: *Science* 274:373–376.

- Blaese, R. M. et al. (1995):** T-lymphocyte-directed gene therapy for ADA- SCID: initial trial results after 4 years. In: *Science* 270:475–480.
- Bleker, S. et al. (2006):** Impact of capsid conformation and Rep-capsid interactions on adeno-associated virus type 2 genome packaging. In: *J Virol* 80:810–820.
- Bloquel, C. et al. (2004):** Plasmid DNA electrotransfer for intracellular and secreted proteins expression. New methodological developments and applications. In: *J Gene Med* 6:11–23.
- Bodem, J. et al. (2011):** Foamy viral nuclear RNA-export is distinct from other retroviruses. In: *J Virol* 85:2333–2341.
- Bohne, F. et al. (2008):** T-cells redirected against hepatitis B virus surface proteins eliminate infected hepatocytes. In: *Gastroenterology* 134:239–247.
- Bohne, J. et al (2005):** Splicing of human immunodeficiency virus RNA is position-dependent suggesting sequential removal of introns from the 5' end. In: *Nucleic Acids Res* 33:825–837.
- Bonini, C. et al. (1997):** HSV-TK gene transfer into donor lymphocytes for control of allogeneic graft-versus-leukemia. In: *Science* 276:1719–1724.
- Booth, C. et al. (2007):** Management options for adenosine deaminase deficiency. Proceedings of the EBMT satellite workshop (Hamburg, March 2006). In: *Clin Immunol* 123:139–147.
- Borchers, S. et al. (2011):** Genetically Modified Donor Leukocyte Transfusion and Graft-Versus-Leukemia Effect After Allogeneic Stem Cell Transplantation. In: *Hum Gene Ther* [Epub ahead of print].
- Borst, E. M./Messerle, M. (2003):** Construction of a cytomegalovirus-based amplicon. A vector with a unique transfer capacity. In: *Hum Gene Ther* 14:959–970.
- Boucas, J. et al. (2009):** Engineering adeno-associated virus serotype 2-based targeting vectors using a new insertion site-position 453-and single point mutations. In: *J Gene Med* 11:1103–1113.
- Boztug, K. et al. (2010):** Stem-cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich syndrome. In: *N Engl J Med* 363:1918–1927.
- Brandwijk, R. J. et al. (2007):** Targeted gene-delivery strategies for angiostatic cancer treatment. In: *Trends Mol Med* 13(5):200–209.
- Brentjens, R. et al. (2010):** Treatment of chronic lymphocytic leukemia with genetically targeted autologous T cells: case report of an unforeseen adverse event in a phase I clinical trial. In: *Mol Ther* 18:666–668.
- Brill, T. H. et al. (2007):** Allogeneic retrovirally transduced, IL-2- and IFN-gamma-secreting cancer cell vaccine in patients with hormone refractory prostate cancer—a phase I clinical trial. In: *J Gene Med* 9(7):547–560.
- Brown, B. D. (2006):** Endogenous microRNA regulation suppresses transgene expression in hematopoietic lineages and enables stable gene transfer. In: *Nat Med* 12:585–591.

- Brown, B. D. et al. (2007):** A microRNA-regulated lentiviral vector mediates stable correction of hemophilia B mice. In: *Blood* 110:4144–4152.
- Buchholz, C. J. et al. (1998):** In vivo selection of protease cleavage sites from retrovirus display libraries. In: *Nat Biotech* 16:951–954.
- Buchholz, F. (2009):** Engineering DNA processing enzymes for the postgenomic era. In: *Curr Opin Biotechnol* 20:383–389.
- Buchholz, F. et al. (1998):** Improved properties of FLP recombinase evolved by cycling mutagenesis. In: *Nat Biotechnol* 16:657–662.
- Buckley, R. H. (2004):** The multiple causes of human SCID. In: *J Clin Invest* 114:1409–1411.
- Büning, H. et al. (2004):** Progress in the use of adeno-associated viral vectors for gene therapy. In: *Cells Tissues Organs* 177:139–150.
- Büning, H. et al. (2008):** Recent developments in adeno-associated virus vector technology. In: *J Gene Med* 10:717–733.
- Büning, H. et al. (2010):** Do CARs need a driver's license? Adoptive cell therapy with chimeric antigen receptor-redirectioned T cells has caused serious adverse events. In: *Hum Gene Ther* 21:1039–1042.
- Cartier, N. et al. (2009):** Hematopoietic stem cell gene therapy with a lentiviral vector in X-linked adrenoleukodystrophy. In: *Science* 326:818–823.
- Cathomen, T./Joung, J. K. (2008):** Zinc-finger nucleases. The next generation emerges. In: *Mol Ther* 16:1200–1207.
- Catoggio, C. et al. (2007):** Hot spots of retroviral integration in human CD34+ hematopoietic cells. In: *Blood* 110:1770–1778.
- Cavazzana-Calvo, M. et al. (2010):** Transfusion independence and HMGA2 activation after gene therapy of human β -thalassaemia. In: *Nature* 467:318–322.
- Cavazzana-Calvo, M./Fischer, A. (2007):** Gene therapy for severe combined immunodeficiency. Are we there yet? In: *J Clin Invest* 117:1456–1465.
- Chen, Z. Y. et al. (2003):** Minicircle DNA vectors devoid of bacterial DNA result in persistent and high-level transgene expression in vivo. In: *Mol Ther* 8:495–500.
- Chinen, J. et al. (2007):** Gene therapy improves immune function in preadolescents with X-linked severe combined immunodeficiency. In: *Blood* 110:67–73.
- Chmielewski, M. et al. (2004):** T-cell activation by antibody-like immunoreceptors. Increase in affinity of the single-chain fragment domain above threshold does not increase T cell activation against antigen-positive target cells but decreases selectivity. In: *J Immunol* 173:7647–7653.

- Christ, M. (2002): Preclinical evaluation of gene transfer products. Safety and immunological aspects. In: *Toxicology* 174:13–19.
- Clark, P. R./Hersh, E.M. (1999): Cationic lipid-mediated gene transfer. Current concepts. In: *Curr Opin Mol Ther* 1:158–176.
- Coffin, J. M. (1996): Retroviridae. The viruses and their replication. In: Fields, B. N. et al. (eds.): *Fundamental Virology*. Lippincott Raven:763–844.
- Coffin, J. M. et al. (1997): *Retroviruses*. Cold Spring Harbor.
- Crettaz, J. et al. (2006): Intrahepatic injection of adenovirus reduces inflammation and increases gene transfer and therapeutic effect in mice. In: *Hepatology* 44:623–632.
- Darquet, A. M. et al. (1997): A new DNA vehicle for nonviral gene delivery. Supercoiled minicircle. In: *Gene Ther* 4:1341–1349.
- Deichmann, A. et al. (2007): Vector integration is nonrandom and clustered and influences the fate of lymphopoiesis in SCID-X1 gene therapy. In: *J Clin Invest* 117:2225–2232.
- Delecluse, H.-J. et al. (1999): A first generation packaging cell line for Epstein-Barr Virus derived vectors. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 96:5188–5193.
- Demaion, C. et al. (2002): High-level transduction and gene expression in hematopoietic repopulating cells using a human immunodeficiency [correction of immunodeficiency] virus type 1-based lentiviral vector containing an internal spleen focus forming virus promoter. In: *Hum Gene Ther* 13:803–813.
- Derse, D. et al. (2007): Human T-cell leukemia virus type 1 integration target sites in the human genome. Comparison with those of other retroviruses. In: *J Virol* 81:6731–6741.
- DFG (2007) = **Deutsche Forschungsgemeinschaft**: Entwicklung der Gentherapie. Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5. Weinheim.
- Donsante, A. et al. (2007): AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. In: *Science* 317:477.
- Eager, R. M./Nemunaitis, J. (2011): Clinical development directions in oncolytic viral therapy. In: *Cancer Gene Ther* 18:305–317.
- Edelstein, M. L. et al. (2007): Gene therapy clinical trials worldwide to 2007. An update. In: *J Gene Med* 9:833–842.
- Egelhofer, M. et al. (2004): Inhibition of HIV-1 entry in cells expressing Gp41-derived peptides. In: *J Virol* 78:568–575.
- Egerer, L. et al. (2011): Secreted Antiviral Entry Inhibitory (SAVE) Peptides for Gene Therapy of HIV Infection. In: *Mol Ther* 19:1236–1244.

- Ehrhardt, A. et al. (2006):** Molecular analysis of chromosomal rearrangements in mammalian cells after phiC31-mediated integration. In: *Hum Gene Ther* 17:1077–1094.
- Ehrhardt, A. et al. (2007):** Somatic integration from an adenoviral hybrid vector into a hot spot in mouse liver results in persistent transgene expression levels in vivo. In: *Mol Ther* 15:146–156.
- Ehrhardt, A. et al. (2008):** Episomal Vectors for Gene Therapy. In: *Current Gene Therapy* 8:147–161.
- EMA (2006) = European Medicine Agency:** ICH Considerations General Principles to Address the Risk of Inadvertent Germline Integration of Gene Therapy Vectors. Unter: www.emea.europa.eu/pdfs/human/ich/46999106en.pdf [03.03.2011].
- Engels, B. et al. (2005):** Redirecting human T lymphocytes toward renal cell carcinoma specificity by retroviral transfer of T cell receptor genes. In: *Hum Gene Ther* 16:799–810.
- Engelstadter, M. et al. (2001):** Targeted gene transfer to lymphocytes using murine leukaemia virus vectors pseudotyped with spleen necrosis virus envelope proteins. In: *Gene Therapy* 8:1202–1206.
- Enssle, J. et al. (1996):** Foamy virus reverse transcriptase is expressed independently from the Gag protein. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 93:4137–4141.
- Erlwein, O./McClure, M. O. (2010):** Progress and prospects. Foamy virus vectors enter a new age. In: *Gene Ther* 17:1423–1429.
- ESGCT (2010) = European Society of Gene and Cell Therapy:** Human Gene Therapy. XVIII Annual Congress of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT), October 22–25, 2010, Milan, Italy. In: *Hum Gen Ther* 21(10):1357–1499.
- Fehse, B. et al. (2002):** A novel ‚sort-suicide‘ fusion gene vector for T cell manipulation. In: *Gene Ther* 9:1633–1638.
- Fehse, B. et al. (2004a):** Pois(s)on – It’s a question of dose... In: *Gene Ther* 11:879–881.
- Fehse, B. et al. (2004b):** Evidence for increased risk of secondary graft failure after in vivo depletion of suicide gene-modified T lymphocytes transplanted in conjunction with CD34+-enriched blood stem cells. In: *Blood* 104:3408–3409.
- Fischer, A. et al. (2004):** Gene therapy for immunodeficiency diseases. In: *Semin Hematol* 41(4):272–278.
- Frank, K. M. et al. (2009):** Investigation of the cause of death in a gene-therapy trial. In: *N Engl J Med* 361:161–169.
- Fredrickson, D. S. (1991):** Asilomar and recombinant DNA. The end of the beginning. In: *Biomedical Politics*. Washington, D.C.:258–292.
- Freese, E. (1972):** Prospects of gene therapy. In: *Science* 175:1024–1025.
- Friedmann, T. (1992):** A brief history of gene therapy. In: *Nat Genet* 2:93–98.

- Friedmann, T./Roblin, R. (1972):** Gene therapy for human genetic disease? In: *Science* 175:949–955.
- Friedmann-Morvinski, D. et al. (2005):** Redirected primary T cells harboring a chimeric receptor require costimulation for their antigen-specific activation. In: *Blood* 105(8):3087–3093.
- Funke, S. et al. (2008):** Targeted cell entry of lentiviral vectors. In: *Mol Ther* 16:1427–1436.
- Funke, S. et al. (2009):** Pseudotyping lentiviral vectors with the wild-type measles virus glycoproteins improves titer and selectivity. In: *Gene Ther* 16:700–705.
- Gabriel, R. et al. (2009):** Comprehensive genomic access to vector integration in clinical gene therapy. In: *Nat Med* 15:1431–1436.
- Gabriel, R. et al. (2011):** An unbiased genome-wide analysis of zinc-finger nuclease specificity. In: *Nat Biotechnol* 29(9):816–823.
- Gaspar, H. B. et al. (2004):** Gene therapy of X-linked severe combined immunodeficiency by use of a pseudotyped gammaretroviral vector. In: *Lancet* 364:2181–2187.
- Gaspar, H. B. et al. (2006):** Successful reconstitution of immunity in ADA-SCID by stem cell gene therapy following cessation of PEG-ADA and use of mild preconditioning. In: *Mol Ther* 14:505–513.
- Gaspar, H. B. et al. (2011):** Hematopoietic stem cell gene therapy for adenosine deaminase-deficient severe combined immunodeficiency leads to long-term immunological recovery and metabolic correction. In: *Sci Transl Med* 3(97):97ra80.
- Gatti, R. A. et al. (1968):** Immunological reconstitution of sex-linked lymphopenic immunological deficiency. In: *Lancet* 2:1366–1369.
- Gersting, S. W. et al. (2004):** Gene delivery to respiratory epithelial cells by magnetofection. In: *J Gene Med* 6:913–922.
- Girod, A. et al. (1999):** Genetic capsid modifications allow efficient re-targeting of adeno-associated virus type 2. In: *Nat Med* 5:1052–1056.
- Gossen, M. et al. (1995):** Transcriptional activation by tetracyclines in mammalian cells. In: *Science* 268:1766–1769.
- Gossen, M. et al. (2010):** Comparative analysis of transposable element vector systems in human cells. In: *Mol Ther* 18:1200–1209.
- Gossen, M./Bujard, H. (1992):** Tight control of gene expression in mammalian cells by tetracycline-responsive promoters. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 89:5547–5551.
- Gossen, M./Bujard, H. (2002):** Studying gene function in eukaryotes by conditional gene inactivation. In: *Annu Rev Genet* 36:153–173.

- Grabundzija, I. et al. (2010):** Comparative analysis of transposable element vector systems in human cells. In: *Mol Ther* 18(6):1200–1209.
- Graham, F. L./van der Eb, A. J. (1973):** A new technique for the assay of infectivity of human adenovirus 5 DNA. In: *Virology* 52:456–467.
- Grez, M. et al. (1990):** Embryonic stem cell virus, a recombinant murine retrovirus with expression in embryonic stem cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 87:9202–9206.
- Gross, I. et al. (2000):** A conformational switch controlling HIV-1 morphogenesis. In: *Embo J* 19:103–113.
- Grunwald, T. et al. (2004):** Reducing mobilization of simian immunodeficiency virus based vectors by primer complementation. In: *J Gene Med* 6:147–154.
- Haase, R. et al. (2010):** pEPito. A significantly improved non-viral expression vector for mammalian cell. In: *BMC Biotechnology* 10:20.
- Hacein-Bey-Abina S. et al. (2008):** Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. In: *J Clin Invest* 118:3132–3142.
- Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2002):** Sustained correction of X-linked severe combined immunodeficiency by ex vivo gene therapy. In: *N Engl J Med* 346:1185–1193.
- Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2003):** LMO2-associated clonal T cell proliferation in two patients after gene therapy for SCID-X1. In: *Science* 302:415–419.
- Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2010):** Efficacy of gene therapy for X-linked severe combined immunodeficiency. In: *N Engl J Med*. 363(4):355–364.
- Hall, B. et al. (2007):** Mesenchymal stem cells in cancer. Tumor-associated fibroblasts and cell-based delivery vehicles. In: *Int J Hematol* 86:8–16.
- Händel, E. M./Cathomen, T. (2010):** Zinc-Finger Nuclease Based Genome Surgery. It's all About Specificity. In: *Curr Gene Ther* 11:28–37.
- Hartl, I. et al. (2005):** Library-based selection of retroviruses selectively spreading through matrix metallo-protease-positive cells. In: *Gene Ther* 12:918–926.
- Hauswirth, W. et al. (2008):** Phase I Trial of Leber congenital amaurosis due to RPE65 mutations by ocular subretinal injection of adeno-associated virus gene vector. Short-term results. In: *Hum Gene Ther* 19:979–990.
- Heinkelein, M. et al. (2002):** Improved primate foamy virus vectors and packaging constructs. In: *J Virol* 76:3774–3783.
- Hettich, E. et al. (2006):** Genetic design of an optimized packaging cell line for gene vectors transducing human B cells. In: *Gene Ther* 13:844–856.

- High, K. A. (1999): Gene therapy for disorders of hemostasis. In: *Hematology* 1:438–446.
- High, K. et al. (2004): Immune responses to AAV and to Factor IX in a phase I study of AAV-mediated, liver-directed gene transfer for hemophilia B. In: *Mol Ther* 9:S383.
- Hildinger, M. et al. (1999): Design of 5' untranslated sequences in retroviral vectors developed for medical use. In: *J Virol* 73:4083–4089.
- Hildinger, M. et al. (2001): Membrane-Anchored Peptide Inhibits Human Immunodeficiency Virus Entry. In: *J Virol* 75:3038–3042.
- Hirschhorn, R. et al. (2003): In vivo reversion to normal of inherited mutations in humans. In: *J Med Genet* 40:721–728.
- Hodgson, C. P. (1995): The vector void in gene therapy. In: *Bio/Technology* 13:222–225.
- Hoffmann, D. et al. (2007): Evaluation of twenty human adenoviral types and one infectivity-enhanced adenovirus for the therapy of soft tissue sarcoma. In: *Hum Gene Ther* 18:51–62.
- Hoffmann, D./Wildner, O. (2007): Comparison of herpes simplex virus- and conditionally replicative adenovirus-based vectors for glioblastoma treatment. In: *Cancer Gene Ther* 14:627–639.
- Hombach, A. et al. (2002): The recombinant T cell receptor strategy. Insights into structure and function of recombinant immunoreceptors on the way towards an optimal receptor design for cellular immunotherapy. In: *Curr Gene Ther* 2:211–226.
- Howe, S. J. et al. (2008): Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. In: *J Clin Invest* 118:3143–3150.
- Humeau, L. M. et al. (2004): Efficient lentiviral vector-mediated control of HIV-1 replication in CD4 lymphocytes from diverse HIV+ infected patients grouped according to CD4 count and viral load. In: *Mol Ther* 9:902–913.
- Huth, S. et al. (2006): Interaction of polyamine gene vectors with RNA leads to the dissociation of plasmid DNA-carrier complexes. In: *J Gene Med* 8:1416–1424.
- Hütter, G. et al. (2009): Long-term control of HIV by CCR5 Delta32/Delta32 stem-cell transplantation. In: *N Engl J Med* 360:692–698.
- Huttner, N. A. et al. (2003): Genetic modifications of the adeno-associated virus type 2 capsid reduce the affinity and the neutralizing effects of human serum antibodies. In: *Gene Ther* 10:2139–2147.
- Ivics, Z. et al. (1997): Molecular reconstruction of Sleeping Beauty, a Tc1-like transposon from fish, and its transposition in human cells. In: *Cell* 91:501–510.
- Ivics, Z. et al. (2007): Targeted Sleeping Beauty transposition in human cells. In: *Mol Ther* 15:1137–1144.
- Ivics, Z. et al. (2009): Transposon-mediated genome manipulation in vertebrates. In: *Nat Methods* 6:415–422.

- Jacobs, A. et al. (2001):** Positron emission tomography-based imaging of transgene expression mediated by replication-conditional, oncolytic herpes simplex virus type 1 mutant vectors in vivo. In: *Cancer Res* 61:2983–2995.
- Jager, L. et al. (2009):** A rapid protocol for construction and production of helper-dependent adenoviral vectors. In: *Nature Protocols* 4:547–564.
- Jain, K. K. (1998):** Textbook of Gene Therapy. Seattle.
- Jaroff, L. (1999):** Fixing the genes. In: *Time* 11 153(1):68–70.
- Jenke, A. W. et al. (2004):** Nuclear scaffold/matrix attached region modules linked to a transcription unit are sufficient for replication and maintenance of a mammalian episome. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 101:11322–11327.
- Jiang, Z. et al. (2004):** Sustained muscle expression of dystrophin from a high-capacity adenoviral vector with systemic gene transfer of T cell costimulatory blockade. In: *Mol Ther* 10:688–696.
- Johnson, L. A. et al. (2009):** Gene therapy with human and mouse T-cell receptors mediates cancer regression and targets normal tissues expressing cognate antigen. In: *Blood* 114:535–546.
- Juretzek, T. et al. (2004):** Foamy virus integration. In: *J Virol* 78:2472–2477.
- Kaiser, J. (2007):** Clinical trials. Gene transfer an unlikely contributor to patient's death. In: *Science* 318:1535.
- Kalla, M. et al. (2010):** AP-1 homolog BZLF1 of Epstein-Barr virus has two essential functions dependent on the epigenetic state of the viral genome. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 107:850–855.
- Kammertoens, T. et al. (2005):** Immunotherapy. Target the stroma to hit the tumor. *Trends*. In: *Mol Med* 11(5):225–231.
- Kay, M. A. et al. (2001):** Viral vectors for gene therapy. The art of turning infectious agents into vehicles of therapeutics. In: *Nat Med* 7:33–40.
- Kempkes, B. et al. (1995):** immortalization of human primary B lymphocytes in vitro with DNA. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 92:5875–5879.
- Kern, A. et al. (2003):** Identification of a heparin-binding motif on adeno-associated virus type 2 capsids. In: *J Virol* 77:11072–11081.
- Kieback, E. et al. (2008):** A safeguard eliminates T cell receptor gene-modified autoreactive T cells after adoptive transfer. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 105:623–628.
- Kiem, H. P. et al. (2007):** Foamy-virus-mediated gene transfer to canine repopulating cells. In: *Blood* 109:65–70.
- Kiem, H. P. et al. (2010):** Foamy combinatorial anti-HIV vectors with MGMTP140K potently inhibit HIV-1 and SHIV replication and mediate selection in vivo. In: *Gene Ther* 17:37–49.

- Kimpel, J. et al. (2010): Survival of the fittest. Positive selection of CD4+ T cells expressing a membrane-bound fusion inhibitor following HIV-1 infection. In: PLoS One 5:e12357.
- Kirn, D. H. (2006): The End of the Beginning. Oncolytic Virotherapy Achieves Clinical Proof-of-Concept. In: Mol Ther 13:237–238.
- Kirn, D. H. (2011): Redemption for the field of oncolytic virotherapy. In: Mol Ther 19:627–628.
- Kochanek, S. et al. (1996): A new adenoviral vector. Replacement of all viral coding sequences with 28 kb of DNA independently expressing both full-length dystrophin and beta-galactosidase. In: Proc Natl Acad Sci USA 93:5731–5736.
- Kochanek, S. et al. (2001): High-capacity ‘gutless’ adenoviral vectors. In: Curr Opin Mol Ther 3:454–463.
- Kohn, D. B. (2010): Update on gene therapy for immunodeficiencies. In: Clin Immunol 135(2):247–254.
- Kolb, H. J. et al. (1990): Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. In: Blood 76:2462–2465.
- Kraunus, J. et al. (2004): Self-inactivating retroviral vectors with improved RNA processing. In: Gene Ther 11:1568–1578.
- Kreppel, F. et al. (2005): Combined genetic and chemical capsid modifications enable flexible and efficient de- and retargeting of adenovirus vectors. In: Mol Ther 12:107–117.
- Kruschinski, A. et al. (2008): Engineering antigen-specific primary human NK cells against HER-2 positive carcinomas. In: Proc Natl Acad Sci USA 105:17481–17486.
- Kumar, V. V. (2003): Single histidine residue in head-group region is sufficient to impart remarkable gene transfection properties to cationic lipids. Evidence for histidine-mediated membrane fusion at acidic pH. In: Gene Ther 10(15):1206–1215.
- Kustikova, O. S. et al. (2003): Dose finding with retroviral vectors. Correlation of retroviral vector copy numbers in single cells with gene transfer efficiency in a cell population. In: Blood 102:3934–3937.
- Kustikova, O. S. et al. (2005): Clonal dominance of hematopoietic stem cells triggered by retroviral gene marking. In: Science 308:1171–1174.
- Kustikova, O. S. et al. (2009): Cell-intrinsic and vector-related properties cooperate to determine the incidence and consequences of insertional mutagenesis. In: Mol Ther 17:1537–1547.
- Lamers, C. H. et al. (2006): Treatment of metastatic renal cell carcinoma with autologous T-lymphocytes genetically retargeted against carbonic anhydrase IX. First clinical experience. In: J Clin Oncol 24:e20–22.
- Lampe, M. et al. (2007): Double-labelled HIV-1 particles for study of virus-cell interaction. In: J Virol 360:92–104.

- Laufs, S. et al. (2003):** Retroviral vector integration occurs in preferred genomic targets of human bone marrow-repopulating cells. In: *Blood* 101:2191–2198.
- Leurs, C. et al. (2003):** Comparison of three retroviral vector systems for transduction of nonobese diabetic/severe combined immunodeficiency mice repopulating human CD34+ cord blood cells. In: *Hum Gene Ther* 14:509–519.
- Li, Z. et al. (2002):** Murine leukemia induced by retroviral gene marking. In: *Science* 296:497.
- Liu, T. C. et al. (2007):** Clinical trial results with oncolytic virotherapy. A century of promise, a decade of progress. In: *Nat Clin Pract Oncol* 4:101–117.
- Liu, Y./Deisseroth, A. (2006):** Tumor vascular targeting therapy with viral vectors. In: *Blood* 107:3027–3033.
- Lochelt, M. et al. (2005):** The antiretroviral activity of APOBEC3 is inhibited by the foamy virus accessory Bet protein. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7982–7987.
- Loew, R. et al. (2010a):** A new PG13-based packaging cell line for stable production of clinical-grade self-inactivating gamma-retroviral vectors using targeted integration. In: *Gene Ther* 17:272–280.
- Loew, R. et al. (2010b):** Improved Tet-responsive promoters with minimized background expression. In: *BMC Biotechnol* 10:81.
- Lowenstein, P. R. (2004):** Immunological needles in the gene therapy haystack. Applying a genetic paradigm to gene therapy. In: *Gene Ther* 11:1–3.
- Lowenstein, P. R./Castro, M. G. (2003):** Inflammation and adaptive immune responses to adenoviral vectors injected into the brain: peculiarities, mechanisms, and consequences. In: *Gene Ther* 10:946–954.
- Lucke, S. et al. (2005):** Reduced mobilization of Rev-responsive element-deficient lentiviral vectors. In: *J Virol* 79:9359–9362.
- Maguire, A. M. et al. (2008):** Safety and efficacy of gene transfer for Leber’s congenital amaurosis. In: *N Engl J Med* 358:2240–2248.
- Mankad, A. et al. (2006):** Natural gene therapy in monozygotic twins with Fanconi anemia. In: *Blood* 107:3084–3090.
- Manno, C. S. et al. (2006):** Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. In: *Nat Med* 12:342–347.
- Manz, M. G./Di Santo, J. P. (2009):** Renaissance for mouse models of human hematopoiesis and immunobiology. In: *Nat Immunol* 10:1039–1042.
- Marsch, S. et al. (2010):** A novel directed evolution method to enhance cell-type specificity of adeno-associated virus vectors. In: *Comb Chem High Throughput Screen* 13:807–812.

- Mátés, L. et al. (2009):** Molecular evolution of a novel hyperactive Sleeping Beauty transposase enables robust stable gene transfer in vertebrates. In: *Nat Genet* 41:753–761.
- Mátrai, J. et al. (2011):** Hepatocyte-targeted expression by integrase-defective lentiviral vectors induces antigen-specific tolerance in mice with low genotoxic risk. In: *Hepatology* 53(5):1696–1707.
- Mayrhofer, P. et al. (2009):** Use of minicircle plasmids for gene therapy. In: *Methods Mol Biol* 542:87–104.
- Mays, L. E./Wilson, J. M. (2011):** The complex and evolving story of T cell activation to AAV vector-encoded transgene products. In: *Mol Ther* 19:6–27.
- Merten, C. A. et al. (2005):** Directed evolution of retrovirus envelope protein cytoplasmic tails guided by functional incorporation into lentivirus particles. In: *J Virol* 79:834–840.
- Messerle, M. et al. (1997):** Cloning and mutagenesis of a herpesvirus genome as an infectious bacterial artificial chromosome. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 94:14759–14763.
- Miletic, H. et al. (1999):** Retroviral vectors pseudotyped with lymphocytic choriomeningitis virus. In: *J Virol* 73:6114–6116.
- Miletic, H. et al. (2007):** Bystander Killing of Malignant Glioma by Bone Marrow-derived Tumor-Infiltrating Progenitor Cells Expressing a Suicide Gene. In: *Mol Ther* 15(7):1373–1381.
- Miller, D. G. et al. (2004):** Adeno-associated virus vectors integrate at chromosome breakage sites. In: *Nat Genet* 36:767–773.
- Mingozzi, F. et al. (2007):** CD8(+) T-cell responses to adeno-associated virus capsid in humans. In: *Nat Med* 13(4):419–422.
- Mitchell, R. S. et al. (2004):** Retroviral DNA integration. ASLV, HIV, and MLV show distinct target site preferences. In: *PLoS Biol* 2:e234.
- Modlich, U. et al. (2005):** Leukemias following retroviral transfer of multidrug resistance 1 (MDR1) are driven by combinatorial insertional mutagenesis. In: *Blood* 105:4235–4246.
- Modlich, U. et al. (2006):** Cell culture assays reveal the importance of retroviral vector design for insertional genotoxicity. In: *Blood* 108:2545–2453.
- Modlich, U. et al. (2009):** Insertional transformation of hematopoietic cells by self-inactivating lentiviral and gammaretroviral vectors. In: *Mol Ther* 17:1919–1928.
- Monse, H. et al. (2006):** Viral determinants of integration site preferences of simian immunodeficiency virus-based vectors. In: *J Virol* 80:8145–8150.
- Montini, E. et al. (2006):** Hematopoietic stem cell gene transfer in a tumor-prone mouse model uncovers low genotoxicity of lentiviral vector integration. In: *Nat Biotechnol* (6):687–696.

- Montini, E. et al. (2009):** The genotoxic potential of retroviral vectors is strongly modulated by vector design and integration site selection in a mouse model of HSC gene therapy. In: *J Clin Invest* 119:964–975.
- Moreno-Carranza, B. et al. (2009):** Transgene optimization significantly improves SIN vector titers, gp-91phox expression and reconstitution of superoxide production in X-CGD cells. In: *Gene Ther* 16:111–118.
- Morgan, R. A. et al. (2006):** Cancer regression in patients after transfer of genetically engineered lymphocytes. In: *Science* 314:126–129.
- Morgan, R. A. et al. (2010a):** Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. In: *Mol Ther* 18:843–851.
- Morgan, R. A. et al. (2010b):** Adoptive cell therapy. Genetic modification to redirect effector cell specificity. In: *Cancer J* 16:336–341.
- Mühlebach, M. D. et al. (2005):** Stable transduction of primary human monocytes by simian lentiviral vector PBj. In: *Mol Ther* 12:1206–1216.
- Mühlebach, M. D. et al. (2010):** Liver cancer protease activity profiles support therapeutic options with matrix metalloproteinase-activatable oncolytic measles virus. In: *Cancer Res* 70:7620–7629.
- Muik, A. et al. (2011):** Pseudotyping vesicular stomatitis virus with lymphocytic choriomeningitis virus glycoproteins enhances infectivity for glioma cells and minimizes neurotropism. In: *J Virol* 85:5679–5684.
- Muller, B. et al. (2004):** Construction and characterization of a fluorescently labeled infectious human immunodeficiency virus type 1 derivative. In: *J Virol* 78:10803–10813.
- Muller, O. J. et al. (2003):** Random peptide libraries displayed on adeno-associated virus to select for targeted gene therapy vectors. In: *Nat Biotech* 21:1040–1046.
- Mulligan, R. C. (1993):** The basic science of gene therapy. In: *Science* 260:926–932.
- Monahan, P. E./Samulski, R. J. (2000):** AAV vectors. Is clinical success on the horizon? In: *Gene Ther* 7(1):24–30.
- Münch, J. et al. (2007):** Discovery and optimization of a natural HIV-1 entry inhibitor targeting the gp41 fusion peptide. In: *Cell* 129:263–275.
- Mussolino, C. et al. (2011):** A novel TALE nuclease scaffold enables high genome editing activity in combination with low toxicity. In: *Nucleic Acids Res* 2011 Aug 3. [Epub ahead of print].
- Muul, L. M./Candotti, F. (2007):** Immune responses to gene-modified T cells. In: *Curr Gene Ther* 7:361–368.
- Nakai, H. et al. (1999):** Isolation of recombinant adeno-associated virus vector-cellular DNA junctions from mouse liver. In: *J Virol* 73:5438–5447.
- Naldini, L. et al. (1996):** In vivo gene delivery and stable transduction of nondividing cells by a lentiviral vector. In: *Science* 272:263–267.

- Neff, T. et al. (2006): Survival of the fittest. In vivo selection and stem cell gene therapy. In: *Blood* 107(5):1751–1760.
- Nettelbeck, D. M. et al. (2002): Novel oncolytic adenoviruses targeted to melanoma. Specific viral replication and cytolysis by expression of E1A mutants from the tyrosinase enhancer/promoter. In: *Cancer Res* 62:4663–4670.
- Nettelbeck, D. M. et al. (2008): Cellular genetic tools to control oncolytic adenoviruses for virotherapy of cancer. In: *J Mol Med* 86:363–377.
- Newrzela, S. et al. (2008): Resistance of mature T cells to oncogene transformation. In: *Blood* 112:2278–2286.
- Ott, M. G. et al. (2006): Correction of X-linked chronic granulomatous disease by gene therapy, augmented by insertional activation of MDS1-EVI1, PRDM16 or SETBP1. In: *Nat Med* 12:401–409.
- Papapetrou, E. P. et al. (2005): Genetic modification of hematopoietic stem cells with nonviral systems. Past progress and future prospects. In: *Gene Ther* 12:118–130.
- Parkhurst, M. R. et al. (2011): T cells targeting carcinoembryonic antigen can mediate regression of metastatic colorectal cancer but induce severe transient colitis. In: *Mol Ther* 19:620–626.
- Paruzynski, A. et al. (2010): Genome-wide high-throughput integrome analyses by nrLAM-PCR and next-generation sequencing. In: *Nat Protoc* 5:1379–1395.
- Pawliuk, R. et al. (2001): Correction of sickle cell disease in transgenic mouse models by gene therapy. In: *Science* 294:2368–2371.
- Peng, Z. et al. (2005): Current status of gendicine in China: recombinant human Ad-p53 agent for treatment of cancers. In: *Hum Gene Ther* 16:1016–1027.
- Peng, Z. et al. (2007): Current status of gene therapy in China. In: *Hum Gene Ther* 18:942.
- Perabo, L. et al. (2003): In vitro selection of viral vectors with modified tropism. The adeno-associated virus display. In: *Mol Ther* 8:151–157.
- Perabo, L. et al. (2006): Heparan sulfate proteoglycan binding properties of adeno-associated virus retargeting mutants and consequences for their in vivo tropism. In: *J Virol* 80:7265–7269.
- Persons, D. A./Baum, C. (2011): Solving the problem of γ -retroviral vectors containing long terminal repeats. In: *Mol Ther* 19:229–231.
- Philpott, N. J./Thrasher, A. J. (2007): Use of nonintegrating lentiviral vectors for gene therapy. In: *Hum Gene Ther* 18:483–489.
- Picard-Maureau, M. et al. (2004): Foamy virus--adenovirus hybrid vectors. In: *Gene Ther* 11:722–728.
- Pich, D. et al. (2008): Conditional gene vectors regulated in cis. In: *Nucleic Acids Res* 36: e83.
- Preuß, E. et al. (2010): A novel, codon-optimised HSVtk(A168H) mutant [TK.007] for suicide gene therapy. In: *Hum Gene Ther* 21:929–941.

- Prill, J. M. et al. (2011):** Modifications of adenovirus hexon allow for either hepatocyte detargeting or targeting with potential evasion from Kupffer cells. In: *Mol Ther* 19:83–92.
- Rogers, S. et al. (1973):** Induction of arginase activity with the Shope papilloma virus in tissue culture cells from an argininemic patient. In: *J Exp Med* 137:1091–1096.
- Romano, G. et al. (2000):** Latest developments in gene transfer technology. Achievements, perspectives, and controversies over therapeutic applications. In: *Stem Cells* 18:19–39.
- Qasim, W. et al. (2007):** Update on clinical gene therapy in childhood. In: *Arch Dis Child* 92:1028–1031.
- Qasim, W. et al. (2009):** Progress and prospects. Gene therapy for inherited immunodeficiencies. In: *Gene Ther* 16:1285–1291.
- Quirin, C. et al. (2011):** Selectivity and efficiency of late transgene expression by transcriptionally targeted oncolytic adenoviruses are dependent on the transgene insertion strategy. In: *Hum Gene Ther* 22:389–404.
- Ramirez, C. L. et al. (2008):** Unexpected failure rates for modular assembly of engineered zinc fingers. In: *Nat Methods* 5:374–375.
- Raper, S. E. et al. (2003):** Fatal systemic inflammatory response syndrome in a ornithine transcarbamylase deficient patient following adenoviral gene transfer. In: *Mol Genet Metab* 80:148–158.
- Rethwilm, A. et al. (2003):** The replication strategy of foamy viruses. In: *Curr Topics Microbiol Immunol* 277:1–26.
- Rethwilm, A. et al. (2007):** Foamy virus vectors: an awaited alternative to gammaretro- and lentiviral vectors. In: *Curr Gene Ther* 7:261–271.
- Robbins, P. F. et al. (2011):** Tumor regression in patients with metastatic synovial cell sarcoma and melanoma using genetically engineered lymphocytes reactive with NY-ESO-1. In: *J Clin Oncol* 29:917–924.
- Rommelaere, J. et al. (2010):** Oncolytic parvoviruses as cancer therapeutics. In: *Cytokine Growth Factor Rev* 21:185–195.
- Rosenberg S. A. et al. (1990):** Gene transfer into humans—immunotherapy of patients with advanced melanoma, using tumor-infiltrating lymphocytes modified by retroviral gene transduction. In: *N Engl J Med* 323:570–578.
- Rudolph, C. et al. (2005):** Aerosolized nanogram quantities of plasmid DNA mediate highly efficient gene delivery to mouse airway epithelium. In: *Mol Ther* 12:493–501.
- Sabini, E. et al. (2003):** Structure of human dCK suggests strategies to improve anticancer and antiviral therapy. In: *Nat Struct Biol* 10:513–519.
- Sanchez-Antequera, Y. et al (2011):** Magselectofection. An integrated method of nanomagnetic separation and genetic modification of target cells. In: *Blood* 117(16):e171–181.

- Sandrin, V. et al. (2003): Targeting retroviral and lentiviral vectors. In: *Curr Top Microbiol Immunol* 281:137–178.
- Santilli, G. et al. (2008): Gene therapy of inherited immunodeficiencies. In: *Expert Opin Biol Ther* 8:397–407.
- Sarkar, I. et al. (2007): HIV-1 proviral DNA excision using an evolved recombinase. In: *Science* 316:1912–1915.
- Sato, T. et al. (2007): Engineered human tmpk/AZT as a novel enzyme/prodrug axis for suicide gene therapy. In: *Mol Ther* 15:962–970.
- Schambach, A. et al. (2006a): Woodchuck hepatitis virus post-transcriptional regulatory element deleted from X protein and promoter sequences enhances retroviral vector titer and expression. In: *Gene Ther* 13:641–645.
- Schambach, A. et al. (2006b): Equal potency of gammaretroviral and lentiviral SIN vectors for expression of O6-methylguanine-DNA methyltransferase in hematopoietic cells. In: *Mol Ther* 13:391–400.
- Schambach, A. et al. (2007): Improving transcriptional termination of self-inactivating gamma-retroviral and lentiviral vectors. In: *Mol Ther* 15:1167–1173.
- Schambach, A. et al. (2010): Generation and genetic modification of induced pluripotent stem cells. In: *Expert Opin Biol Ther* 10:1089–1103.
- Schenk-Braat, E. A. et al. (2007): An inventory of shedding data from clinical gene therapy trials. In: *J Gene Med* 9:910–921.
- Scherer, F. et al. (2002): Magnetofection. Enhancing and targeting gene delivery by magnetic force in vitro and in vivo. In: *Gene Ther* 9:102–109.
- Scherr, M. et al. (2002): Lentiviral gene transfer into peripheral blood-derived CD34+ NOD/SCID-repopulating cells. In: *Blood* 99:709–712.
- Scherr, M. et al. (2007): Lentivirus-mediated antagomir expression for specific inhibition of miRNA function. In: *Nucleic Acids Res* 35:e149.
- Schiedner, G. et al. (2003): Selective depletion or blockade of Kupffer cells leads to enhanced and prolonged hepatic transgene expression using high-capacity adenoviral vectors. In: *Mol Ther* 7:35–43.
- Schlake, T./Bode, J. (1994): Use of mutated FLP recognition target (FRT) sites for the exchange of expression cassettes at defined chromosomal loci. In: *Biochemistry* 33:12746–12751.
- Schleef, M. et al. (2010): Production of non viral DNA vectors. In: *Curr Gene Ther* 10:487–507.
- Schleef, M./Blaesen, M. (2009): Production of plasmid DNA as a pharmaceutical. *Methods*. In: *Mol Biol* 542:471–495.
- Schmidt, M. et al. (2001): Detection and direct genomic sequencing of multiple rare unknown flanking DNA in highly complex samples. In: *Hum Gene Ther* 12:743–749.
- Schmidt, M. et al. (2002): Polyclonal long-term repopulating stem cell clones in a primate model. In: *Blood* 100:2737–2743.

- Schmidt, M. et al. (2007):** High-resolution insertion-site analysis by linear amplification-mediated PCR (LAM-PCR). In: *Nat Methods* 4:1051–1057.
- Schmidt, P. et al. (2011):** Eradication of melanomas by targeted elimination of a minor subset of tumor cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 108:2474–2479.
- Schnell, T. et al. (2000):** Development of a self-inactivating, minimal lentivirus vector based on simian immunodeficiency virus. In: *Hum Gene Ther* 11:439–447.
- Schnierle, B. S. et al. (1997):** Pseudotyping of murine leukemia virus with the envelope glycoproteins of human immunodeficiency virus generates a retroviral vector with specificity of infection for CD4 expressing cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 94:8640–8645.
- Schnutgen, F. et al. (2005):** Genomewide production of multipurpose alleles for the functional analysis of the mouse genome. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 102:7221–7226.
- Schucht, R. et al. (2006):** A new generation of retroviral producer cells. Predictable and stable virus production by Flp mediated site-specific integration of retroviral vectors. In: *Mol Ther* 14:285–292.
- Schwarzwaelder, K. et al. (2007):** Gammaretrovirus-mediated correction of SCID-X1 is associated with skewed vector integration site distribution in vivo. In: *J Clin Invest* 117:2241–2249.
- Seymour, L. W. et al. (2011):** Oncolytic virotherapy. Combining first-rate science with an unmet clinical need. In: *Hum Gene Ther* 22:387–388.
- Siemen, H. et al. (2005):** Nucleofection of human embryonic stem cells. In: *Stem Cells Dev* 14:378–383.
- Sjöblom, T. et al. (2006):** The consensus coding sequences of human breast and colorectal cancers. In: *Science* 314:268–274.
- Stein, S. et al. (2010):** Genomic instability and myelodysplasia with monosomy 7 consequent to EVI1 activation after gene therapy for chronic granulomatous disease. In: *Nat Med* 16:198–204.
- Stitz, J. et al. (2000a):** Lentiviral vectors pseudotyped with envelope glycoproteins derived from gibbon ape leukemia virus and murine leukemia virus 10A1. In: *Virology* 273:16–20.
- Stitz, J. et al. (2000b):** MLV-derived retroviral vectors selective for CD4-expressing cells and resistant to neutralization by sera from HIV-infected patients. In: *J Virol* 267:229–236.
- Suerth, J. D. et al. (2010):** Self-inactivating alpharetroviral vectors with a split-packaging design. In: *J Virol* 84:6626–6635.
- Suzuki, Y./Craigie, R. (2007):** The road to chromatin. Nuclear entry of retroviruses. In: *Nat Rev Microbiol* 5:187–196.
- Szcepek, M. et al. (2007):** Structure-based redesign of the dimerization interface reduces the toxicity of zinc-finger nucleases. In: *Nat Biotechnol* 25:786–793.

- Tatum, E. L. (1967):** Molecular biology, nucleic acids, and the future of medicine. In: *Persp Biol Med* 10:19–32.
- Terheggen, H. G. et al. (1975):** Unsuccessful trial of gene replacement in arginase deficiency. In: *Z Kinderheilkd* 119:1–3.
- Themis, M. et al. (2005):** Oncogenesis following delivery of a non-primate lentiviral gene therapy vector to fetal mice. In: *Mol Ther* 12:763–771.
- Thompson, L. (2000):** Human Gene Therapy. Harsh Lessons, High Hopes. In: *FDA Consumer Magazine* September-October 2000. Unter: www.fda.gov/Fdac/features/2000/500_gene.html [19.07.2011].
- Thrasher, A. J. et al. (2005):** Failure of SCID-X1 gene therapy in older patients. In: *Blood* 105:4255–4257.
- Tiberghien, P. et al. (2001):** Administration of herpes simplex-thymidine kinase-expressing donor T cells with a T-cell-depleted allogeneic marrow graft. In: *Blood* 97:63–72.
- Traggiai, E. et al. (2004):** Development of a human adaptive immune system in cord blood cell-transplanted mice. In: *Science* 304:104–107.
- Trobridge, G. D. et al. (2006):** Foamy virus vector integration sites in normal human cells. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 103:1498–1503.
- Trobridge, G. D. et al. (2009):** Foamy and lentiviral vectors transduce canine long-term repopulating cells at similar efficiency. In: *Hum Gene Ther* 20:519–523.
- Trobridge, G. D. et al. (2002):** Improved foamy virus vectors with minimal viral sequences. In: *Mol Ther* 6:321–328.
- Trobridge, G. D./Russell, D. W. (2004):** Cell cycle requirements for transduction by foamy virus vectors compared to those of oncovirus and lentivirus vectors. In: *J Virol* 78:2327–2335.
- Tröhler, U. (2000):** Gentechnik. Lösungen nicht in Sicht. In: *Deutsches Ärzteblatt* 97/36:A-2300, B-1992, C-1852.
- Uchida, N. et al. (2011):** Chicken HS4 insulators have minimal barrier function among progeny of human hematopoietic cells transduced with an HIV1-based lentiviral vector. In: *Mol Ther* 19:133-139.
- Unsinger, J. et al. (2001):** Retroviral vectors for the transduction of autoregulated, bidirectional expression cassettes. In: *Mol Ther* 4:484–489.
- van Lunzen, J. et al. (2007):** Transfer of Autologous Gene-Modified T Cells in HIV-infected Patients with Advanced Immunodeficiency and Drug Resistant Viruses. In: *Mol Ther* 15:1024–1033.
- van Lunzen, J. et al. (2011):** Gene Therapy Strategies. Can We Eradicate HIV? In: *Curr HIV/AIDS Rep* 8:78–84.
- Vandenbergh, L. H. et al. (2006):** Heparin binding directs activation of T cells against adeno-associated virus serotype 2 capsid. In: *Nat Med* 12:967–971.

- van Tendeloo, V. F. et al. (2001): Gene therapy. Principles and applications to hematopoietic cells. In: *Leukemia* 15:523–544.
- von Kalle, C. et al. (1994): Increased gene transfer into human hematopoietic progenitor cells by extended in vitro exposure to a pseudotyped retroviral vector. In: *Blood* 84:2890–2897.
- von Kalle, C. et al. (1999): Gentherapie in der Onkologie. In: *Der Onkologe* 5:898–909.
- Wagner, E. et al. (2004): Strategies to improve DNA polyplexes for in vivo gene transfer. Will “artificial viruses” be the answer? In: *Pharm Res* 21:8–14.
- Wagner, E. et al. (2008). Converging paths of viral and non-viral vector engineering. In: *Mol Ther* 16:1–2.
- Wagner, R. et al. (2000): Rev-independent expression of synthetic gag-pol genes of human immunodeficiency virus type 1 and simian immunodeficiency virus. Implications for the safety of lentiviral vectors. In: *Hum Gene Ther* 11:2403–2413.
- Wagner, W. et al. (2005): Retroviral integration sites correlate with expressed genes in hematopoietic stem cells. In: *Stem Cells* 23:1050–1058.
- Walisko, O. et al. (2008): Transcriptional activities of the Sleeping Beauty transposon and shielding its genetic cargo with insulators. In: *Mol Ther* 16:359–369.
- Walker, G. F. et al. (2005): Toward synthetic viruses: endosomal pH-triggered deshielding of targeted polyplexes greatly enhances gene transfer in vitro and in vivo. In: *Mol Ther* 11:418–425.
- Watson, D. J. et al. (2002): Targeted transduction patterns in the mouse brain by lentivirus vectors pseudotyped with VSV, Ebola, Mokola, LCMV, or MuLV envelope proteins. In: *Mol Ther* 5:528–537.
- Weber, K. et al. (2008): A multi-color panel of novel lentiviral “gene ontology” (LeGO) vectors for functional gene analysis. In: *Mol Ther* 16:698–706.
- Weber, K. et al. (2010): LeGO vectors equipped with novel drug selectable fluorescent proteins - new building blocks for cell marking and multi-gene analysis. In: *Gene Ther* 17:511–520.
- Weibel, S. et al. (2011): Viral-mediated oncolysis is the most critical factor in the late-phase of the tumor regression process upon vaccinia virus infection. In: *BMC Cancer* 11:68.
- Weidenfeld, I. et al. (2009): Inducible expression of coding and inhibitory RNAs from retargetable genomic loci. In: *Nucleic Acids Res* 37:e50.
- Weinhold, M. et al. (2007): Dual T cell receptor expressing CD8+ T cells with tumor- and self-specificity can inhibit tumor growth without causing severe autoimmunity. In: *J Immunol* 179:5534–5542.
- White, K. et al. (2008): Engineering adeno-associated virus 2 vectors for targeted gene delivery to atherosclerotic lesions. In: *Gene Ther* 15:443–451.

- Wiktorowicz, T. et al. (2009):** Generation of an improved foamy virus vector by dissection of cis-acting sequences. In: *J Gen Virol* 90:481–487.
- Wildner, O./Morris, J. C. (2002):** Subcutaneous administration of a replication-competent adenovirus expressing HSV-tk to cotton rats. Dissemination, persistence, shedding, and pathogenicity. In: *Hum Gene Ther* 13:101–112.
- Williams, D. A. et al (2000):** Gene Therapy 2000. In: *Hematology (Am Soc Hematol Educ Program)*:376–393.
- Williams, D. A. et al. (2010):** Transatlantic consortium spotlights need for changes in gene therapy trials. In: *Mol Ther* 18:1892.
- Willmsky, G./Blankenstein, T. (2000):** Interleukin-7/B7.1-encoding adenoviruses induce rejection of transplanted but not nontransplanted tumors. In: *Cancer Res* 60:685–692.
- Wilson, J. M. et al. (2005):** Gendicine. The First Commercial Gene Therapy Product. In: *Hum Gene Ther* 16:1014.
- Wirth, T. et al. (2003):** A telomerase-dependent conditionally replicating adenovirus for selective treatment of cancer. In: *Cancer Res* 63:3181–3188.
- Wirth, T. et al. (2005):** Telomerase-dependent virotherapy overcomes resistance of hepatocellular carcinomas against chemotherapy and tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand by elimination of Mcl-1. In: *Cancer Res* 65:7393–7402.
- Wodrich, H. et al. (2001):** A new RNA element located in the coding region of a murine endogenous retrovirus can functionally replace the Rev/Rev-responsive element system in human immunodeficiency virus type 1 Gag expression. In: *J Virol* 75:10670–10682.
- Wortmann, A. et al. (2008):** Fully detargeted polyethylene glycol-coated adenovirus vectors are potent genetic vaccines and escape from pre-existing anti-adenovirus antibodies. In: *Mol Ther* 16:154–162.
- Wu, X. et al. (2003):** Transcription start regions in the human genome are favored targets for MLV integration. In: *Science* 300:1749–1751.
- Xue, S. A. et al. (2005):** Elimination of human leukemia cells in NOD/SCID mice by WT1-TCR gene-transduced human T cells. In: *Blood* 106:3062–3067.
- Xue, S. A./Stauss, H. J. (2007):** Enhancing immune responses for cancer therapy. In: *Cell Mol Immunol* 4:173–184.
- Yanez-Munoz, R. J. et al. (2006):** Effective gene therapy with nonintegrating lentiviral vectors. In: *Nat Med* 12:348–353.
- Yang, N. S. et al. (1990):** In vivo and in vitro gene transfer to mammalian somatic cells by particle bombardment. In: *Proc Natl Acad Sci* 87:9568–9572.

Yant, S. R. et al. (2002): Transposition from a gutless adeno-transposon vector stabilizes transgene expression in vivo. In: *Nat Biotechnol* 20:999–1005.

Zahn, R. C. et al. (2008): Efficient entry inhibition of human and nonhuman primate immunodeficiency virus by cell surface-expressed gp41-derived peptides. In: *Gene Ther* 15:1210–1222.

Zychlinski, D. et al. (2008): Physiological promoters reduce the genotoxic risk of integrating gene vectors. In: *Mol Ther* 16:718–725.

Charles Coutelle

4. Intrauterine Gentherapie. Ein Konzept zur vorgeburtlichen Prävention genetisch bedingter Erkrankungen

4.1 Einleitung

Die intrauterine (in utero, fetale, pränatale) Gentherapie ist gegenwärtig noch im rein experimentellen Stadium. Sie zielt auf die präventive Behandlung schwerer, früh-manifestierender genetischer Erkrankungen, die zu erheblicher Einschränkung der postnatalen Lebensfähigkeit oder Lebensqualität führen. Durch eine genetische Intervention bereits während der fetalen Entwicklung soll das Auftreten früher und häufig postnatal irreversibeler Organschäden vermieden werden. Die relativ einfache Struktur der fetalen Gewebe sollte gute Voraussetzungen für einen effektiven Gentransfer in die noch expandierenden Stammzellpopulationen der jeweiligen Zielgewebe bieten, und die Unreife des Immunsystems sollte die Toleranz des therapeutischen transgenen Proteins ermöglichen (Coutelle et al., 1995). **Darüber hinaus erlaubt das relativ geringe Körpervolumen des Fetus es, mit relativ niedrigen Vektormengen therapeutische Effekte zu erreichen.**

Die ersten Überlegungen zur intrauterinen Gentherapie begannen Mitte der 1980er Jahre in den USA, aufbauend auf der Entwicklung intrauteriner chirurgischer Techniken zur Korrektur angeborener Fehlbildungen bei menschlichen Feten. Solche Interventionen sind auf Grund der narbenfreien Heilung in der Fetalperiode besonders attraktiv. Sie wurden zuerst am offenen Uterus begonnen (Flake/Harrisson, 1995) und später mit minimal-invasiven fetoskopischen Methoden (Harrison, 2000) weiterentwickelt. Erste tierexperimentelle Gentransfer-Versuche wurden 1985 durch ex-vivo-Techniken an Schafen und Primaten durchgeführt. Hierbei wurden Nabelschnurblut-Zellen in der mittleren Schwangerschaft entnommen, mit retroviralen Vektoren infizierten und anschließend reinfundiert. Diese Versuche lieferten den Beweis für ein Persistieren des Gentransfers in hämatopoietischen Zellen für mehr als zwei Jahre (Anderson et al., 1986; Eglitis et al., 1987; Kantoff et al., 1989). **Unter Ultraschall-Sicht durchgeführte transkutane minimal-invasive Injektionen von allogenen fetalen Leberzellen in die Nabelschnurvene**

wurden erstmals in den frühen 1990er Jahren angewandt, um schwere Immundefizienzen und Thalassämien an menschlichen Feten in utero zu behandeln (Touraine, 1992). Bis 1995 wurden zum direkten intrauterinen Gentransfer auch mehrere Markergen-Studien unter Nutzung unterschiedlicher Zugangswege und mit verschiedenen Vektoren an Nager- und Schaffeten durchgeführt (Hatzoglou et al., 1990; Hatzoglou et al., 1995; Holzinger et al., 1995; McCray et al., 1995; Pitt et al., 1995; Tsukamoto et al., 1995). In den folgenden Jahren haben mehrere Gruppen in den USA und insbesondere unser Team am Imperial College und dem University College London sehr systematisch an der Optimierung des in-utero-Gentransfers, durch Verbesserung der tierexperimentellen Techniken und der verwendeten Vektoren, gearbeitet. Die wesentlichen Ergebnisse und Schlussfolgerungen aus diesen Arbeiten sind in den folgenden Abschnitten dargestellt. Zunehmend wird auch eine, vorwiegend kurzfristige, Anwendung des pränatalen Gentransfers zur Behandlung von nicht-genetischen fetalen oder maternalen Schwangerschaftskomplikationen erprobt (Zenclussen et al., 2006; David et al., 2008).

Gegenwärtig nutzen verschiedene Gruppen in der Welt fetale Gentherapie-Modelle: Vor allem sind die Gruppen um Flake, Porada, Tarantal und Clemens in den USA, sowie in Großbritannien um Waddington, David und Peebles in Kollaboration mit Chan und Mitarbeitern in Singapur, um die Weiterentwicklung und die perspektivische klinische Anwendung dieses Arbeitsgebietes bemüht. In Deutschland arbeitet eine Gruppe um meinen früheren Mitarbeiter Holm Schneider (Erlangen) unter Nutzung verschiedener Mausmodelle an der pränatalen Gentherapie genetisch bedingter Hauterkrankungen.

4.2 Wahl der Vektoren für die intrauterine Gentherapie

Genetisch bedingte Erkrankungen benötigen in den meisten Fällen eine lebenslang wirkende Behandlung. Die hierfür ideale molekulare Therapie wäre natürlich eine Genkorrektur, das heißt, der Austausch der mutierten Nukleotid-Sequenz durch eine Konsensus-Normalsequenz. Die Forschung auf diesem Gebiet, insbesondere zur Entwicklung effektiver und verlässlicher sequenzspezifischer Zinkfingernukleasen und Meganukleasen oder alternativer DNA-Erkennungsproteine (Li et al., 2011) und zur Unterdrückung unspezifischer Reaktionen, ist derzeit sehr intensiv (Urnov et al., 2005; Rahman et al., 2011; Galetto et al., 2009). Jedoch wird es noch etliche Jahre dauern, ehe eine therapeutische Anwendung beim Menschen infrage kommt.

Gegenwärtig und in naher Zukunft basiert Gentherapie in den meisten Fällen auf der durch Gentransfervektoren vermittelten Einführung einer therapeutischen Nukleinsäuresequenz zusätzlich zur genomischen Sequenz der behandelten Zellen. Solch eine Gen-Supplementierung sollte für autosomal-rezessive und durch Haploinsuffizienz bedingte dominante genetische Erkrankungen effektiv sein, solange eine therapeutische Expressionshöhe, und wo nötig eine angemessene Regulierung, erzielt werden kann. Bei dominanten Erkrankungen führen die Mutationen zur Produktion toxischer Genprodukte. In diesen Fällen muss die Expression des mutierten Gens inaktiviert werden, zum Beispiel durch einen Vektor, der eine spezifische shRNA¹ produziert.

Die Forderung nach dauerhafter Expression der zusätzlichen normalen, therapeutischen Gensequenz erscheint am besten durch den Einbau dieser Sequenz in das Genom der Stammzellen des Zielgewebes bei dem zu behandelnden Patienten erfüllbar. Bei Verwendung eines integrierenden Vektors, der sich in das Wirtsgenom einbaut, wäre eine solche dauerhafte Expression dadurch auch in den Tochterzellen gewährleistet. Durch Wahl geeigneter Regulationssequenzen könnte im Prinzip auch dafür gesorgt werden, dass die Expression nur in Zellen eines spezifischen Differenzierungsstadiums erfolgt. Nicht-integrierende, episomale Vektoren gehen gewöhnlich bei der Zellteilung verloren, und die hohe Teilungsrate fetaler Gewebe erschwert ihre Anwendung für eine dauerhafte Transgenexpression. Jedoch könnte mit diesen Vektoren durch wiederholte Dosierung eine anhaltende Zufuhr des therapeutischen Proteins erreicht werden. Weiterhin ist die therapeutische Verwendung von nicht-integrierenden Vektoren auch bei einem Defekt in einem Gen, das nur kurzzeitig während der fetalen Entwicklung aktiv ist, denkbar.

Die effektivsten Vektorsysteme leiten sich von Säugerviren ab. In ihrem Evolutionsprozess haben sie hocheffektive Mechanismen entwickelt, um in Säugerzellen einzudringen und deren zelluläre Prozesse für die Vermehrung und Weiterverbreitung ihrer genetischen Information zu nutzen. Ziel der Vektorkonstruktion ist es, die Virusfunktionen zu erhalten, die für das effektive

¹ shRNA („small hairpin RNA“) sind kleine RNA-Moleküle, die durch intramolekulare komplementäre Basenpaarung eine „Haarnadel“-Struktur bilden. Sie können in einer sequenzspezifisch konstruierten Transgensequenz eines Gentherapievektors codiert und nach Gentransfer in den Zielzellen transkribiert werden. Durch zelluläre Mechanismen wird die shRNA in kleinere RNA-Moleküle zerlegt, die durch sequenzspezifische Basenpaarung an eine unerwünschte (pathologische) RNA dieser Zellen binden und diese analog der natürlichen RNA-Interferenz zerstören (Pushparaj, 2008; Rao et al., 2009).

Eindringen in die Zellen verantwortlich sind, aber die Gene, die Virusvermehrung steuern und Pathogenität bewirken, zu eliminieren. Hierdurch wird auch Platz im Virusgenom für den Einbau von therapeutischen oder Markergensequenzen gewonnen.

In der fetalen Gentherapieforschung sind von den nicht-integrierenden, transienten Vektoren vor allem die adenoviralen Vektoren und in wenigen Fällen nicht-virale Vektoren für kurzfristige Fragestellungen erfolgreich eingesetzt worden. Längerfristige und vor allem kurative Erfolge sind besonders durch retrovirale Vektoren und seit wenigen Jahren auch durch Adeno-assoziierte Virus-Vektoren erzielt worden. Das in jüngerer Zeit deutlich gewordene Onkogenese-Risiko als Folge der Genomintegration hat dazu geführt, nach Möglichkeiten der Langzeit-expression, auch von nicht-integrierenden Vektoren, zu suchen.²

4.3 Tiermodelle für in-utero-Gentherapie

Die Besonderheiten, die die unterschiedlichen Tierspezies auszeichnen, bestimmen maßgeblich ihre Auswahl für experimentelle Untersuchungen zur Beantwortung verschiedener Fragestellungen der in-utero-Gentherapie. Insbesondere sind die Maus und das Schaf umfangreich als Tiermodelle genutzt worden, und in jüngerer Zeit auch nicht-humane Primaten (Waddington et al., 2005).

4.3.1 Das Mausmodell

Die Maus ist auf Grund mehrerer Eigenschaften ein sehr attraktives Modell für die Gentherapie menschlicher genetischer Erkrankungen: Mäuse sind relativ einfach und ökonomisch zu halten, sie haben kurze Generationszeiten von 21 Tagen mit vielen Nachkommen, und vor allem gibt

2 Weiterführende Literatur a) adenoviraler Vektoren: Schiedner et al., 1998; Kochanek, 1999; Kreppel et al., 2002; Waddington et al., 2003; Bilbao et al., 2005 – b) nichtviraler Vektoren: Darquet et al., 1997; Mason et al., 1999; Yew et al., 2000; Bigger et al., 2001; Chen et al., 2003; Jackson et al., 2006; Saada et al., 2010 – c) retroviraler Vektoren: Yee et al., 1994; Douar et al., 1997; Pitt et al., 1995; Zennou et al., 2000; Seppen et al., 2003; Mitchell et al., 2004; Waddington et al., 2004; Sinn et al., 2005; Themis et al., 2005; Yu et al., 2007; Han et al., 2007 – d) Adeno-assoziiierter Viren: Douar et al., 1996; Donsante et al., 2001; Mah et al., 2004; Dejneka et al., 2004; Rucker et al., 2004; Davidoff et al., 2005; Karolewski et al., 2006; Manno et al., 2006; Nathwani et al., 2006; Russell, 2007; Kay, 2007; Donsante et al., 2007; Mingozzi et al., 2007; Sabatino et al., 2007; Buning et al., 2008; Cecchini et al., 2008; Mueller/Flotte, 2008; Allocca et al., 2008; Lu et al., 2008; Koppanati et al., 2009; Koppanati et al., 2010; Hirsch et al., 2010; Mattar et al., 2011.

es eine Reihe natürlich auftretender Mausstämmen mit genetischen Defekten, deren Krankheitsbilder denen der menschlichen Erkrankungen entweder entsprechen oder sehr ähneln. Darüber hinaus können relativ einfach reinerbige Inzucht-Mausstämmen mit spezifischen Mutationen, die denen des Menschen entsprechen, durch Genmanipulation hergestellt werden (transgene Mäuse).

Sie eignen sich auf Grund dieser Eigenschaften besonders gut, um Prinziplösungen einer kurativen Gentherapie zu demonstrieren. An ihnen können auch mit hohem Durchsatz Vektoren erprobt werden, um negative Nebenwirkungen des Gentransfers zu erkennen und zu vermeiden. Nachteile sind natürlich, dass die Maus anatomisch, besonders hinsichtlich ihrer Größe, aber auch in einer Reihe physiologischer Parameter, wie zum Beispiel ihrer Lebenszeit, erheblich vom Menschen abweicht. Im Ergebnis der Arbeiten der letzten 15 Jahre sind praktisch alle für die unterschiedlichen Modelle menschlicher genetischer Erkrankungen relevanten Organsysteme mit Gentransfer-Vektoren über verschiedene Applikationswege erreichbar (siehe Coutelle et al., 2003).

Obwohl in jüngerer Zeit auch minimal-invasive Ultraschall gestützte Methoden zur Vektorinjektion erprobt wurden, beruhen die Standardverfahren auf einer unter Narkose durchgeführten Öffnung der Bauchhöhle (Laparotomie). Danach werden nacheinander die V-förmig angeordneten beiden Uterus-Hörner herausgezogen. In jedem Horn befinden sich, wie Perlen auf einer Schnur angeordnet, je zwei bis sechs Embryonen. Jeder Fetus ist von einem eigenen Fruchtsack (Amnionsack) umgeben. Die Konturen der Feten sind gut durch die dünne Uterusmuskulatur hindurch erkennbar, wodurch ohne Öffnung des Uterus die topische Injektion in einzelne Organe, in die Körperhöhlen oder über die oberflächlichen Dottersackgefäße in die fetale Zirkulation möglich ist. Diese Prozeduren können etwa ab dem 10. Schwangerschaftstag (SST) durchgeführt werden, wobei die Tiere die Anästhesie und Operation sehr gut, mit einer fetalen Überlebensrate zur normalen Geburt von etwa 90 %, tolerieren. Bei intra-amniotischer Injektion am 13. SST werden die Haut und Schleimhaut von Mund und Nase mit dem Vektor infiziert aber schon am 15. SST wirkt die beginnende Hautkeratinisierung als Schutz gegen das Eindringen der Vektoren. In dieser Schwangerschaftsperiode beginnen die Feten „Atem-“ und Schluckbewegungen durchzuführen, die den Vektor in die Atemwege und den Darmbereich transportieren, wo es zum Gentransfer in die entsprechenden Epithelien kommt. Die Alveolarzellen in den noch nicht expandierten Lungen bleiben davon frei. Dieser Zeitpunkt ist also besonders für fetale Gentherapiestudien bei früh-manifestierenden Erkrankungen der Atemwege

wie Mukoviszidose (Cystische Fibrose) Surfactant-Mangel oder alpha-1-Antitrypsin-Mangel geeignet.

Topische Injektionen können praktisch jedes Organ erreichen. Injektionen in die Thoraxhöhle führen zum Gentransfer in die Interkostal- und die rostrale Diaphragma-Muskulatur. Die kaudale Diaphragma- und die Abdominal-Muskulatur wird durch intraperitoneale Injektion erreicht. Gentransfer in die Muskulatur der Extremitäten kann durch mehrfache Injektionen an verschiedenen Gliedmaßen erzielt werden. Ebenso kann direkt in das Hirn und in den Spinalkanal injiziert werden. Ab dem 11. SST, aber am günstigsten ab dem 15./16. SST, kann eine systemische Vektor-Applikation in die Zirkulation, durch Injektion in die Dottersackgefäße erfolgen, oder schon ab dem 10. SST mittels kardialer Injektion (Christensen et.al., 2000). Bei Injektion in die Dottersackgefäße wird der Vektor über die Nabelschnurgefäße und den *Sinus portae* zu etwa 30% direkt zur Leber gebracht, wo ein sehr effektiver Gentransfer in die Hepatozyten erfolgt. Diese Route ist also zur Therapie von Erkrankungen geeignet, bei denen das defekte Gen in der Leber exprimiert wird, wie zum Beispiel die Hämophilien und zahlreiche metabolische Erkrankungen. Die systemische Injektion öffnet Zugang zu praktisch allen Organen, aber es ist nur mit einigen Vektoren gelungen einen effektiven Gentransfer in vielen Organen zu erreichen. Besonders eindrucksvoll ist die Infektion fast aller Körperregionen mit dem neu entwickelten AAV2/9-Vektor, der einen sehr breiten Zelltropismus hat. Mit diesem Vektor ist auch das Passieren der fetalen und neonalen Blut-Hirnschranke und Gentransfer in Hirnstamm-Zellen nach intravaskulärer Applikation gelungen (Rahim et al., 2011). Mit einem AAV8-Vektor ist auch ein ausgedehnter Gentransfer in die fetale Muskulatur erreicht worden (Koppanati et al., 2009 und 2010). Diese Ergebnisse könnten eine hervorragende Plattform für eine in-utero-Prävention bei früh manifestierenden neurodegenerativen und muskulären genetischen Erkrankungen darstellen.

4.3.2 Das Schafmodell

Das Schaf ist aufgrund physiologischer Ähnlichkeiten in der ovinen und humanen Schwangerschaft ein etabliertes Tiermodell der Fetalmedizin. Die Schwangerschaftsdauer beträgt 145 Tage und führt gewöhnlich zu nur einem Lamm. Schafe tolerieren Eingriffe in der Schwangerschaft recht gut und ihre Anatomie erlaubt die Ausführung von Interventionen, die auch beim menschlichen Fetus anwendbar sind. Darüber hinaus teilen beide Spezies auch wichtige Ähnlichkeiten in der Entwicklung des Immunsystems. In der Anfangsphase der fetalen Gentherapie war ge-

wöhnlich eine Laparotomie notwendig, um Interventionen am Schaf-Fetus durchzuführen. In den letzten 15 Jahren sind jedoch, vor allem von der mit meiner Gruppe zusammen arbeitenden Fetal Medicine Group des University College London um Charles Rodeck, Verfahren erarbeitet worden, die es erlauben, transkutane, minimal-invasive Ultraschall gestützte Injektionen in praktisch alle wichtigen Organsysteme des Schaf-Fetus durchzuführen (David et al., 2003).

Eine Injektion in die Amnionhöhle, die vor allem zum Gentransfer in die Haut und die fetalen Membranen führt, ist ab dem 33. SST möglich. Ab dem 50. SST können Injektionen in die Peritonealhöhle, direkt in die Leber und in die Extremitäten-Muskulatur durchgeführt werden; ab dem 60. SST auch in den Pleuraspalt. Ein Zugang zum fetalen Kreislauf ist durch Punktion der Umbilikalvene ab dem 70. SST möglich. Hier ist es am sichersten die Injektion in den intrahepatischen Anteil dieses Gefäßes durchzuführen. Die fetalen Atemwege können ab etwa dem 100. SST durch direkte Injektion in die Trachea erreicht werden. Damit kann die bei intra-amniotischer Injektion zwangsläufige Verdünnung durch die Amnionflüssigkeit und der Vektorverlust an die fetalen Membranen vermieden werden. Direkte Injektionen in das Herz sind ab dem 55. SST und in den Magen (David et al., 2010) ab dem 60. SST durchgeführt worden.

Leider gibt es so gut wie keine Schafmodelle für genetische Erkrankungen des Menschen und bisher haben weder konventionelle Züchtungsversuche (Tebbutt, 1996) noch Kerntransferexperimente („Dolly-Technologie“) zu diesem Ziel geführt. Allerdings ist in jüngerer Zeit aus konserviertem Sperma ein extinktes Schafmodell der Hämophilie A wiedergezüchtet worden (Porada et al., 2010).

4.3.3 Andere Tiermodelle

Eine Reihe weiterer Tierspezies werden in der Gentherapie genutzt. Meistens handelt es sich dabei um Tiere, die durch natürliche Genmutationen als Modelle menschlicher Krankheiten dienen können.³ Alternativ kommen auch durch Transgenese erzeugte Mutanten (z.B. CFTR-KO-Schwein für Mukoviszidose) hierfür in Frage. Andere Spezies können auch für eine bestimmte Fragestellung besonders relevante physiologische Eigenschaften aufweisen. So wären

3 Zum Beispiel: Gunn-Ratte für Hyperbilirubinämie; Watanabe-Kaninchen für Hypercholesterinämie oder Hund für Duchenne Muskeldystrophie, Haemophilie sowie Mukopolysaccharidose.

vor einer klinischen Einführung, unter anderem aus den noch zu diskutierenden Sicherheitsgründen, Langzeitstudien an einem nichthumanen Primatenmodell sehr angeraten. Hierzu werden durch die Arbeitsgruppe um Tarantal (Tarantal et al., 2001; Tarantal/Lee, 2010) und durch eine Gruppe um meine früheren Kooperationspartner und Mitarbeiter (Mattar et al., 2011) Pionierarbeiten an Rhesusaffen durchgeführt.

4.4 Nachweis therapeutischer Erfolge im Tiermodell

Die Existenz von Tiermodellen genetischer Erkrankungen des Menschen hat es ermöglicht, erste „proof of principle“-Nachweise der therapeutischen Wirksamkeit einer intrauterinen Gentherapie zu führen. Bisher sind diese Nachweise nur in Nagermodellen erbracht worden, aber die Entwicklung transgener Krankheitsmodelle an größeren Tieren wird sicher auch bald in-utero- Gentherapie-Experimente in anderen Spezies ermöglichen.

Die niederländische Gruppe um Seppen (Seppen et al., 2003) publizierte als Erste einen erfolgreichen therapeutischen Gentransfer in utero an Gunn-Ratten. Die Gunn-Ratte ist ein Modell für den sehr seltenen autosomal-rezessiven menschlichen Gendefekt Hyperbilirubinämie Crigler Najjar Typ I (CN I). Die in Folge dieses Gendefekts ausbleibende Glukuronierung des Hämoglobinabbauprodukts Bilirubin verhindert seine Ausscheidung im Urin, und das im Blut akkumulierende Bilirubin führt zu schweren frühkindlichen Hirnschäden. Direkte Injektion eines lentiviralen Vektors in die fetale Leber von Gunn-Ratten, führte zur therapeutischen Reduktion des unkonjugierten Bilirubins um etwa 45 %. Dieser Abfall hielt über einen Zeitraum von einem Jahr an und würde bei Patienten mit einer schweren Krankheitsform (CN I) genügen, um den Bilirubinspiegel auf den der milderer Krankheitsform (CN II) abzusenken. Da jedoch der absolute Spiegel des unkonjugierten Bilirubins bei der menschlichen CN I-Form wesentlich höher liegt als bei der Gunn-Ratte, ist es nicht klar, ob die erreichte Höhe des Gentransfers und der Expression ausreichen würden, um auch beim Menschen eine therapeutische Wirkung zu erzielen.

Dejneka et al., (2004) berichteten über erfolgreiche Experimente zur fetalen Gentherapie an einem Mausmodell der Leberschen Kongenitalen Amaurose (LCA) – eine der häufigsten erblichen Erblindungsursachen im Kindesalter. Die subretinale-in-utero Injektion eines AAV2/1-Vektors, der das menschliche RPE65-Protein exprimiert, führte zur postnatal nachweisbaren erfolgreichen Restaurierung der Rhodopsin-Synthese und der elektrophysiologisch-messbaren

visuellen Funktionen. Eine nahezu vollständige Normalisierung des Elektroretinogramms (ERG) wurde nur in zwei der 13 behandelten und bis ins Erwachsenenalter überlebenden Tiere erreicht. Jedoch wurden bei mehr als 50% dieser Tiere therapeutische ERG-Veränderungen nachgewiesen, und 70% zeigten eine verbesserte Lichtempfindlichkeit. Die begrenzte Zahl ist sehr wahrscheinlich durch die technischen Schwierigkeiten der subretinalen topischen Genapplikation bedingt. Die nach intrauteriner Injektion beobachteten Korrektoreffekte im ERG übertrafen interessanterweise in vielen Fällen die nach postnataler Injektion erreichten Werte.⁴

Die erfolgreiche in-utero-Anwendung eines AAV2-Vektors, der das lysosomale Enzym saure alpha-Glukosidase exprimiert, wurde von Rucker et al. (2004) berichtet: Nach intraperitonealer in-utero-Injektion wurde der normale Spiegel dieses Enzyms in der Zwerchfellmuskulatur von Mäusen, die als Modell eines genetischen Defekts dieses Enzyms (Pompe-Krankheit) dienen, restituiert. Dadurch wurde die bei unbehandelten Tieren auftretende pathologische Glykogen-Akkumulation in diesem Muskel, die zur Störung der kontraktile Funktionen und beim Menschen zu neonatalen Todesfällen an Atmungsinsuffizienz führt, verhindert. Eine fast normale Diaphragmakontraktilität wurde bis zu sechs Monate nach Vektorinjektion gezeigt.⁵

Restitution der gestörten Diaphragmafunktion in einem Mausmodell für Duchenne-Muskeldystrophie ist kürzlich durch intraperitoneale in-utero-Injektion eines Minidystrophin-AAV8-Vektors gelungen (Koppanati et al., 2010). Waddington et al., (2004) nutzten Faktor IX-KO-Mäuse zur Demonstration eines lebenslangen therapeutischen Effekts der in-utero-Gentherapie mit einem HIV-Lentivirus-Vektor. Diese transgenen Mäuse können selbst keinen Faktor IX produzieren und dienen daher als Tiermodell der schweren menschlichen Gerinnungsstörung Hämophilie B (Bluterkrankheit). Die Hämophilie B wird durch die mutationsbedingte Verminderung oder das völlige Fehlen des Blutgerinnungsfaktors IX hervorgerufen. Bei Behandlung mit dem Human-FIX-Protein (hFIX) genügt es, einen hFIX-Spiegel über 1 % des Normalspiegels zu erreichen, um eine schwere Hämophilie in eine intermediäre Form zu

-
- 4 Eine RPE65-Expression konnte noch nach fünf bis sechs Monaten beobachtet werden. Da AAV-Vektoren überwiegend episomal lokalisiert bleiben, sind erhebliche Vektorverluste in dem sich schnell teilenden fetalen Gewebe zu erwarten. Nach fünf bis sechs Monaten ist jedoch das Retinaepithel praktisch ruhend, und zukünftige Verluste sollten nur noch durch Verlust von Netzhautzellen oder durch Expressionsabschaltung des AAV-Vektors auftreten.
 - 5 Durch direkte intraventikuläre Injektion eines B-Glucuronidase (GUSB) exprimierenden AAV1- Vektors in utero konnte in einem Mucopolysaccharose-TypVII-Mausmodell die Entwicklung der für diese Erkrankung charakteristischen schweren neuronalen Störungen völlig verhindert werden (Karolewski/Wolfe, 2006).

überführen, und ein Spiegel über 5 % entspricht einer leichten Form dieser Erkrankung. Allerdings ist diese postnatale Therapie sehr teuer, und sie wird häufig durch die Bildung von neutralisierenden Antikörpern, sogenannten Inhibitoren, gegen das „fremde“ Protein unwirksam gemacht. Nach Injektion eines hFIX exprimierenden Lentivirus-Vektors in die fetalen Dottersackgefäße von Faktor-IX-KO-Mäusen wurden über die Lebenszeit der behandelten Mäuse hFIX-Spiegel von 18 bis 32 % des Normalen und damit eine permanente Besserung der Blutgerinnungsfunktion erreicht. Da FIX in den Hepatozyten produziert und in das Blut sezerniert wird, ist es möglich, die Expression dieses transgenen Proteins durch einfache Blutabnahmen über die Lebenszeit dieser Tiere kontinuierlich zu verfolgen. Die lebenslange Beobachtung und molekulare Analysen am Lebensende der Tiere (321–432 Tage nach in-utero-Gentransfer) zeigten keinerlei negative Nebenwirkungen.⁶

Diese unabhängigen Gentherapiestudien in Tiermodellen verschiedener Erkrankungen und mit unterschiedlichen Genen und Vektoren demonstrieren, dass durch pränatalen Gentransfer eine phänotypische Korrektur erreicht und die verheerenden und früh einsetzenden Auswirkungen genetischer Krankheiten reduziert oder vermindert werden können. Zumindest für hFIX ist es damit auch gezeigt worden, dass es möglich ist, Toleranz gegen das transgene Protein zu induzieren.

4.5 Hoffnungen und Risiken

Zusammengefasst hat die in den vorangehenden Abschnitten beschriebene, in-utero-Gentherapie-Forschung der vergangenen fast 20 Jahre zu folgenden wesentlichen Erkenntnissen geführt:

- ▶ Gentransfer in utero ermöglicht eine sehr effektive und permanente Expression von (therapeutischen) Fremdproteinen in krankheitsrelevanten Geweben;
- ▶ sie kann Toleranz gegenüber dem (therapeutischen) Fremdprotein bewirken und

6 In Leberbiopsien der behandelten Tiere wurde hFIX immun-histochemisch in Gruppen benachbarter Zellen gefunden, was auf eine klonale Expansion, der mit dem hFIX-Lentivirus infizierten Zellen, als die Grundlage des lebenslangen therapeutischen Effekts, hinweist. Ähnliche Ergebnisse wurden auch mit einem AAV1-FIX-Vektor erzielt (Sabatino et al., 2007).

- ▶ den Gentransfer in Stammzellen sowie die klonale Expansion in deren Tochterzellen erreichen.
- ▶ Erste experimentelle Nachweise für eine lebenslange, kurative intrauterine Gentherapie sind an Mausmodellen schwerer genetischer Erkrankungen erbracht worden.
- ▶ Klinisch erprobte minimal-invasive Technologien der Human-Fetalmedizin könnten potenziell zur erfolgreichen intrauterinen Genapplikation beim menschlichen Fetus genutzt werden.

Rein technisch betrachtet sind also die Voraussetzungen für einen klinischen Einsatz der intrauterinen Gentherapie mit guten Erfolgsaussichten für ausgewählte Erkrankungen, wie zum Beispiel die Hämophilien, durchaus gegeben. Dass bisher jedoch klinische Anwendungen weder erfolgt noch geplant sind, liegt im Wesentlichen an der noch erforderlichen experimentellen Abklärung und Bewertung der bekannten und möglichen Risiken dieser potenziellen Therapie. Bereits 1998 kam das US NIH Recombinant Advisory Committee (RAC, 2000), im Ergebnis der Erörterung eines Vorantrags zu in-utero-Gentherapiestudien für Hämoglobinopathien und Adenosine-Deaminase-Mangel (ADA) am Menschen zu der Feststellung, dass mehr Forschung über mögliche Nebenwirkungen nötig sei, bevor eine solche Studie in Erwägung gezogen werden könne (Couzin, 1998).

Im Vordergrund dieser Erörterungen stehen vor allem die Fragen, ob der intrauterine Gentransfer Störungen in der normalen fetalen Entwicklung hervorrufen könnte, ob er ein erhöhtes Risiko zur Keimbahntransmission der genetischen Veränderung in sich birgt und ob er Genotoxizität und/oder Onkogenese hervorrufen kann. Nachfolgend wird auf diese Risiken und auf einige ethische und rechtliche Erwägungen im Zusammenhang mit der fetalen Gentherapie eingegangen (siehe hierzu auch Coutelle/Ashcroft, 2012).

4.5.1 Risiko des Keimbahntransfers

Das Risiko der Keimbahntransmission wird oft mit der falschen Vorstellung diskutiert, dass dies ein Ziel der fetalen Gentherapie sei. Hierzu muss betont werden, dass die fetale somatische Gentherapie wie auch die postnatale Gentherapie ausschließlich der Behandlung des individuellen Kranken und *nicht* seiner Nachkommen dient. Es soll bei diesen Therapien auch soweit wie möglich ausgeschlossen werden, dass ein unbeabsichtigter Gentransfer in die Keimzellen des Fetus erfolgt. Da die Keimzellen zum Zeitpunkt einer in-utero-Gentherapie bereits in

Hoden beziehungsweise Eierstöcken kompartimentiert sind, ist die Gefahr des unbeabsichtigten Gentransfers nicht größer als bei der postnatalen Gentherapie.⁷

Im Gegensatz zu den ungezielten und daher nicht nachweisbaren Veränderungen der Keimbahn, die spontan durch Umweltgifte oder durch medizinische Eingriffe wie Röntgenbeziehungsweise Chemotherapie auftreten, ist der Nachweis der definierten sequenzspezifischen Gentherapiekonstrukte möglich und sollte daher auch bei diesen Untersuchungen durchgeführt werden. Aber selbst wenn eine Transmission in Keimzellen nachgewiesen wird, muss eine Bewertung unter Abschätzung der natürlichen Mutationsrate (Kazazian, 1999) und unter strenger Abwägung von Nutzen und Risiko der Transmission einer therapeutischen Gensequenz für den behandelten Patienten und für nachfolgende Generationen erfolgen. Dabei sollte beachtet werden, dass selbst ein Nachweis der therapeutischen Gensequenz in Keimzellen des behandelten Patienten nicht bedeutet, dass alle Keimzellen betroffen sind oder dass auf Nachkommen verzichtet werden muss. Sollte sich ein Keimzell-Gentransfer in utero ereignen, ist voraussichtlich nur ein sehr geringer Prozentsatz der reifen Keimzellen betroffen (Park et al., 2009; Schuettrumpf et al., 2006). Daher ist das Risiko der Weitergabe der therapeutischen Gensequenzen an Nachkommen schon von vornherein sehr gering und kann darüber hinaus prinzipiell noch durch in-vitro-Fertilisation und Präimplantationsdiagnostik, oder durch Pränataldiagnostik und gegebenenfalls Schwangerschaftsabbruch verhindert werden (siehe hierzu Coutelle/Ashcroft, 2012).

Zuweilen wird argumentiert, dass eine Keimbahnkorrektur notwendig sei, um sowohl bei den betroffenen Feten wie auch bei den Nachkommen das Auftreten der genetischen Erkrankung zu verhindern. Hierzu ist zu sagen, dass gegenwärtig und in der absehbaren Zukunft weder prä- noch postnatal Verfahren zur effektiven und sicheren Keimbahnmanipulation zur Verfügung

7 Vektor-DNA-Sequenzen sind, durch PCR-Amplifikation in Hoden bzw. Ovarien experimenteller Mäuse nach Vektorapplikation in utero, gefunden worden (Seppen et al., 2003), ohne dass hierbei die zelluläre Lokalisation untersucht wurde. Bei Schafen und Affen sind, mit Hilfe sehr aufwendiger Mikrodisektions- und immunhistochemischer Analysen, nach topischer Intraperitonealinjektion in utero, vereinzelt genetisch veränderte Keimzellvorläufer in Hoden bzw. Eierstöcken nachgewiesen worden (Lee et al., 2005; Porada et al., 2005). Bei postnataler Applikation in einer klinischen Studie wurden in menschlichen Spermaproben AAV-Vektorsequenzen gefunden (Manno et al., 2006), was zum Abbruch dieser Studie führte, ohne dass genauer untersucht wurde, ob ein Gentransfer in die Spermien stattgefunden hatte. In gezielt durchgeführten Untersuchungen wurden beim Hund nach postnataler AAV-Injektion und bei Mäusen nach in-utero-Lentivirus-Applikation keine Vektorsequenzen in den Spermien gefunden (Arruda et al., 2001; Waddington et al., 2004) und nach fetaler oder postnataler Gentherapie an Nagern und Schafen (Porada et al., 1998) wurde keine Transmission in nachfolgende Generationen beobachtet.

stehen, die eine Anwendung beim Menschen rechtfertigen würden. Darüber hinaus aber gibt es auch aus heutiger Sicht keine wirkliche medizinische Notwendigkeit für solche Verfahren. Das Ziel der Vermeidung der Weitergabe des genetischen Defektes an einen Nachkommen würde für eine korrektive Keimbahnmanipulation die exakte Kenntnis des genetischen Defektes vor einer Konzeption erfordern. Mit diesem Wissen könnte auch bereits gegenwärtig in der überwiegenden Zahl der Fälle das Auftreten der genetischen Erkrankung durch die Kombination von in-vitro-Fertilisation und Präimplantationsdiagnostik vermieden werden. Demgegenüber besteht das Besondere der in-utero-Gentherapie darin, dass sie für die wesentlich häufigere Situation, in der ein genetisch betroffener Fetus erst pränatal diagnostiziert wird, zur Anwendung kommen könnte.

Es wird auch bisweilen die Ansicht vertreten, dass die fetale Gentherapie nicht akzeptabel sei, da sie ohne Keimbahnkorrektur zur Erhöhung der Frequenz des Gendefektes in der Population führen würde. Das hat sie natürlich mit jeder bisherigen therapeutischen Maßnahme gemeinsam, die das Überleben genetisch betroffener Personen zur Geschlechtsreife und Reproduktionsfähigkeit ermöglicht. Es wäre tatsächlich vorstellbar, dass eine breit angelegte erfolgreiche in utero oder postnatale Gentherapie oder die effektive Arzneimittel-Behandlung eines spezifischen, früh-manifestierenden Gendefektes über mehrere Generationen zu einem merkbaren Anstieg in der Heterozygtenfrequenz des Defektallels in der Population führen könnte. Hierzu sei bemerkt, dass Heterozygotie nur bei dominanten Gendefekten zur Krankheitsmanifestation führt und insbesondere, dass jede mit Gentherapie behandelte Person einer langfristigen Überwachung unterliegen wird. Weiterhin kann vor allem auch davon ausgegangen werden, dass die zukünftige Entwicklung molekularer Therapien zu sicheren und effektiven Verfahren der sequenzspezifischen Korrektur defekter Gene führen wird, bevor sich ein Effekt gegenwärtiger Therapien auf den menschlichen Genpool einstellt. Ob solche Entwicklungen eine medizinisch sinnvolle und ethisch akzeptierbare Anwendung zur Keimbahnmodifikation finden, werden künftige Generation zu entscheiden haben.

4.5.2 Risiko der Störung der normalen fetalen Entwicklung

Es ist schwer möglich auszuschließen, dass ein transgenes Genprodukt mit bekannter postnataler Funktion eine unbekannte (schädliche) Wirkung bei in-utero-Expression während der sehr dynamischen Prozesse der fetalen Zelldifferenzierung und Organogenese haben könnte.⁸ Solche Effekte wären sicher für das jeweilige Protein spezifisch und würden vermutlich auch vom fetalen Entwicklungsstadium und der Stärke der Transgenexpression abhängen. Die große Verschiedenheit der potenziell für einen therapeutischen Gentransfer in Frage kommenden Gensequenzen macht generelle Voraussagen hierzu unmöglich. Am ehesten wären solche negativen Effekte für Proteine auszuschließen, bei denen eine fetale Expression schon natürlicherweise stattfindet, oder deren Zielzelle, Expressionshöhe und -zeit durch die Vektorkonstruktion exakt reguliert werden könnte. In jedem Fall erfordert dieses potenzielle Risiko weitere tierexperimentelle Untersuchungen mit dem jeweiligen therapeutischen Gen, obwohl auch dadurch möglicherweise trotzdem nicht alle potenziellen Gefahren für den menschlichen Feten aufgedeckt werden können.

4.5.3 Risiko einer erhöhten Anfälligkeit zur Onkogenese

Dass integrierende Genterapievektoren zur Tumorentwicklung führen können, hat sich in einer Retrovirus-Genterapiestudie für die tödliche Immundefizienz X-SCID gezeigt: Bei fünf der 21 behandelten Kinder mit dieser genetischen Krankheit kam es nach Therapie zum Auftreten einer lymphoproliferativen Tumor-Erkrankung. Bei vier von ihnen konnten diese Tumorzellen erfolgreich mit Chemotherapie eliminiert werden (siehe Kapitel 3.4.1). Das Onkogenese-Risiko gilt primär für integrierende Vektorsysteme. Ihr Onkogenesepotenzial ergibt sich aus ihrem relativ zufälligen Einbau in das Wirtsgenom mit Bevorzugung aktiver Gene. Sie können dadurch entweder potenziell tumor erzeugende Gene aktivieren oder tumorhemmende Gene inaktivieren. Bekanntlich regulieren diese Gene physiologische Wachstums- und Differenzierungsprozesse und viele von ihnen sind besonders in der Fetalperiode aktiv und daher bevorzugte Integrationsorte der Gentransfer-Vektoren. Es ist also denkbar, dass Gen-

8 Ein Beispiel hierfür ist die Beobachtung von adenomatösen Missbildungen in der Lunge von Rattenfeten nach pränataler Überexpression von Fibroblasten Wachstumsfaktor 10 FGF 10 (Gonzaga et al., 2008).

therapie mit integrierenden Vektoren in der Fetalperiode besonders anfällig für die Induktion von Tumoren sein könnte.⁹

Das Problem sicherer Gentherapievektoren wird weltweit und insbesondere in Deutschland sehr intensiv von vielen Gruppen bearbeitet (siehe Kapitel 3.3.2). Hierbei spielen Testsysteme, in denen die Effekte von Vektormodifikationen verfolgt werden können, eine wichtige Rolle. Wir meinen, dass das fetale Maussystem ein sehr gutes und empfindliches in-vivo-Testsystem für derartige Untersuchungen darstellt. Bevor eine klinische Anwendung der fetalen Gentherapie ernsthaft in Erwägung gezogen werden kann, sind daher weitere Untersuchungen zur Einschätzung der dargestellten potenziellen Risiken für die in Erwägung gezogenen Erkrankungen unbedingt erforderlich. Hierfür wäre auch die Nutzung eines Primatenmodells, das der menschlichen Situation weitgehend nahe kommt und auch eine lebenslange Beobachtung der behandelten Tiere ermöglicht, besonders geeignet.

4.5.4 Ethische und rechtliche Überlegungen zu Nutzen und Risiko der fetalen Gentherapie

Das aus meiner Sicht schwerwiegendste Risiko einer Anwendung der fetalen Gentherapie beim Menschen ist das Versagen der Gentherapie oder die Schädigung des behandelten Feten und künftigen Kindes. Nach pränataler Diagnose eines Feten mit einem schweren, lebensbeeinträchtigenden Gendefekt, für den keine effektive Therapie zur Verfügung steht, ergeben sich für die Mutter beziehungsweise die Familie gegenwärtig die Alternativen entweder die voraussehbaren schwerwiegenden Probleme eines behinderten Kindes und seiner Betreuung auf sich zu nehmen oder diese Probleme durch einen Schwangerschaftsabbruch aus medizinischer/sozialer Indikation sicher zu vermeiden.

9 In eigenen Untersuchungen wurden wir auf dieses Risiko für die fetale Gentherapie bei Verwendung eines spezifischen, vom Pferdeanämie-Lentivirus (EIAV) abgeleiteten, hFIX-Vektors aufmerksam: Etwa 100 Tage nach der in-utero-Injektion stieg der Faktor-IX-Blutspiegel plötzlich bei fast allen in utero oder neonatal behandelten Tieren dramatisch an. Bei näherer Untersuchung fanden wir makroskopisch und histologisch Lebertumoren bei diesen Tieren (Themis et al., 2005). Der Zeitpunkt von 100 Tagen entspricht etwa dem mittleren Lebensalter dieser Mäuse. Tumorentwicklung wurde auch mit einem beta-Galaktosidase exprimierenden EIAV-Vektor beobachtet. Dagegen traten keine Tumoren bei Verwendung des HIV-Vektors, mit dem wir die lebenslange phänotypische Heilung der Hämophilie-Mäuse erreicht haben, auf. Offenbar birgt die intrauterine Applikation eines integrierenden Vektors, zumindest im Mausmodell ein Onkogenese-Risiko, das bei Überlegungen zur Anwendung beim Menschen in Rechnung gestellt werden muss. Dass der HIV-Vektor keine Tumorbildung induziert, ist von prinzipiellem Interesse, da die molekularen Unterschiede zwischen diesen beiden Lentivirus-Vektoren (EIAV und HIV) uns Hinweise auf den Mechanismus der Onkogeneseinduktion und zur Konstruktion sicherer Vektoren geben.

Eine erfolgreiche pränatale Gentherapie würde die Prävention der Krankheitsmanifestation als dritte Option eröffnen. Die Wahl zwischen diesen drei Optionen wäre sehr verschieden von den Entscheidungen im Zusammenhang mit einer postnatalen Gentherapie, die gegenwärtig vor allem ein letzter Versuch zur Behandlung oder zur Lebensverlängerung bei schweren Erkrankungen ist, nachdem alle herkömmlichen therapeutischen Möglichkeiten ausgeschöpft sind. Hier wird also die Erfolgsschwelle wesentlich niedriger angesetzt, als bei der intrauterinen Gentherapie. Bei der Wahl zwischen Therapie und Schwangerschaftsabbruch wird von der in-utero-Gentherapie erwartet, dass sie die drohende genetische Erkrankung ohne Nebenwirkungen effektiv verhindern wird.

Vor allem in der Einführungsphase dieser neuen Therapieformen wird die Wahl zwischen diesen Optionen sicher nicht einfach sein. Es ist daher besonders wichtig auf die Einhaltung besonders hoher ethischer Standards zur Sicherung der autonomen Entscheidung der werdenden Mutter beziehungsweise Eltern zu achten. Es ist notwendig sicherzustellen, dass diese Entscheidung auf voller Kenntnis der potenziellen Risiken und erhofften Vorteile der verschiedenen Optionen beruht, und dass das dafür notwendige Wissen rechtzeitig vermittelt und in vollem Maße verstanden wird. Weiterhin muss garantiert sein, dass die Schwangere jederzeit von ihrer Entscheidung für eine fetale Gentherapie zurücktreten und innerhalb medizinisch akzeptierter Zeitgrenzen auch einen Schwangerschaftsabbruch vornehmen kann. In diesem Zusammenhang ist es wichtig zu betonen, dass auch nach deutscher Rechtslage (medizinische Indikation der Mutter, §218a StGB) in medizinischen Notlagen das Wohlergehen der Mutter prinzipiell den Vorrang vor dem des Fetus hat und das natürlich auch für jede therapeutische Maßnahme am Feten gelten sollte. Es ist also ein Hauptanliegen, dass eine fetale Gentherapie nicht zum Schaden der Mutter führt.

Aus medizinischer und ethischer Sicht ist die Abwägung der Vor- und Nachteile einer pränatalen Gentherapie für Gesundheit und Leben des künftigen Kindes mit Hinblick auf den gegebenen genetischen Defekt von großer Bedeutung. Aus dieser Sicht und insbesondere im Falle der ersten Erfolge einer in-utero-Gentherapie könnte sich eine Situation entwickeln, in der die werdende Mutter sich „verpflichtet fühlt“, einer pränatalen Gentherapie zuzustimmen, auch wenn diese bedeutet, ein Risiko des Therapieversagens oder der Beeinträchtigung der eigenen Gesundheit in Kauf zu nehmen. Diese Konfliktsituationen sind allerdings nicht völlig neu oder spezifisch für unsere Thematik. Sie können zum Beispiel Entscheidungen zu eingreifenden Lebensänderungen betreffen, wie die Notwendigkeit einer speziellen mütterlichen Diät zur Verhinderung schwerer Störungen der kindlichen Hirnentwicklung durch toxische Stoffwech-

selbstprodukte bei einer mütterlichen Phenylketonurie. Derartige Lebensänderungen können auch solche „einfachen“ Dinge wie den Verzicht auf Rauchen und Alkohol während oder sogar vor der Schwangerschaft betreffen.

Da besonders in der Anfangsphase einer klinischen Anwendung eine genaue Risiko-Nutzen-Abwägung in vielen Fällen nicht möglich ist, werden bei dem elterlichen Entscheidungsprozess Überlegungen eine Rolle spielen, die über eine rein rationelle Abwägung hinaus gehen. Sie betreffen individuelle Werte beziehungsweise Erwartungen, die die künftigen Eltern an ihr Leben haben; beispielsweise den Wert, dem sie dem Wunsch nach einem gesunden Kind gegenüber der Akzeptanz eines erkrankten Kindes oder dem gänzlichen Verzicht auf ein (eigenes) Kind geben, oder den Wert ihrer persönlichen Gesundheit und Freiheit gegenüber dem Wunsch unbedingt ein gesundes Kind zu bekommen. Dies alles illustriert, wie wichtig es ist zu garantieren, dass die Fortsetzung der Schwangerschaft, mit oder ohne Gentherapie, die autonome Entscheidung der schwangeren Frau beziehungsweise der Eltern bleibt.

Die Entwicklung neuartiger präventiver und therapeutischer Verfahren in der fetalen Medizin, einschließlich der fetalen Gentherapie, soll die elterlichen Optionen erweitern und der schwangeren Frau neue Möglichkeiten der freien und informierten Entscheidungen über ihre Schwangerschaft geben. Es gibt bisher keine umfassenden soziologischen Untersuchungen über das Wissen und die Einstellungen von Frauen zu diesen aktuellen und potenziellen Veränderungen im sozialen und medizinischen Umfeld einer Schwangerschaft, sie wären aber dringend erforderlich.

4.6 Ausblick

Vorausgesetzt, die erwähnten Risiken können weitgehend objektiviert und vermindert werden, würde eine intrauterine Gentherapie aus heutiger Sicht vor allem bei schweren lebensbedrohlichen monogen bedingten Erkrankungen, für die keine kurative postnatale Therapie existiert, indiziert sein. Der genetische Status des Fetus sollte durch pränatale DNA-Diagnose gesichert sein und die beabsichtigte Gentherapie, entsprechend unseren gegenwärtigen unvollkommenen Möglichkeiten, keine Feinregulation der Genexpression erfordern. Frühmanifestierende Speicherkrankheiten mit neurologischer Beteiligung wie beispielsweise die Mucopolysaccharidose Gaucher oder die Sphingomyelose Tay Sachs sind denkbare Erkrankungen, die für eine in-utero-Gentherapie in Frage kommen. Günstig wären Krankheitsbilder, bei denen der Erfolg der

Therapie durch biochemische Tests bereits intrauterin verfolgt werden kann, so dass bei Misserfolg gegebenenfalls noch ein Schwangerschaftsabbruch durchgeführt werden könnte.

Wahrscheinlich würden sich in der Einführungsphase vor allem Familien, die einen Schwangerschaftsabbruch ablehnen, aber in der Gentherapie die letzte Hoffnung sehen, ein gesundes Kind zu bekommen, zu einem klinischen in-utero-Gentherapie-Versuch bereitfinden. Wie bereits betont, stellt diese Situation besonders hohe Anforderungen an die Qualität der Information solcher Familien über den erhofften Nutzen und die möglichen Risiken, sowie an die Prüfung ihres Verständnisses dieser Information. Ebenso wichtig ist die Gewährleistung der Freiheit dieser Familien, jederzeit aus einem solchen klinischen Versuch auszusteigen, auch durch einen Schwangerschaftsabbruch innerhalb medizinisch vertretbarer Termine. Vom Erfolg solcher ersten klinischen Versuche wird es abhängen, ob die pränatale Gentherapie eine breitere Anwendung eventuell auch für weniger gravierende genetische Erkrankungen wie zum Beispiel Koagulopathien oder sogar Hyperlipidaemie finden könnte. In klinischer Hinsicht werden vor allem die Entwicklung und Effektivität anderer postnatal anwendbarer Therapieformen wie neue medikamentöse Verfahren, Zelltherapie oder postnatale Gentherapie eine wesentliche Rolle spielen. Vom Prinzip her wäre eine pränatale Gentherapie wahrscheinlich auch einfacher, als die Embryoselektion nach in-vitro-Fertilisation und Präimplantationsdiagnostik, für die auch die Kenntnis der genetischen Belastung der Familie vor der Konzeption, bekannt sein muss. Die Entwicklung von krankheitsspezifischen Therapieansätzen für genetische Erkrankungen hat gerade erst begonnen. Welche Therapie sich für welche Erkrankung am besten bewährt, ist nicht abzusehen und so sollte die intrauterine Gentherapie als Teil unseres potenziellen Behandlungsarsenals erhalten und weiterentwickelt werden.

Anmerkungen: Für eine eingehende Darstellung der wissenschaftlichen Grundlagen, methodischen Details und ethisch-legalen Aspekte der intrauterinen Gentherapie aus britischer Sicht siehe Coutelle, C./ Waddington, S. (eds.) (2012): Prenatal Gene Therapy. In: Methods in Molecular Biology (in Vorbereitung).

Ich danke allen Kollegen und Freunden, die über viele Jahre durch experimentelle Arbeit und kritische Diskussion zum Erfolg unserer Londoner Arbeitsgruppe auf dem Gebiet der intrauterinen Gentherapie beigetragen haben, insbesondere S. Buckley, T. Cook, A. David, A-M. Douar, D. Peebles, C. Rodeck, H. Schneider, M. Themis, S. Waddington und R. Williamson.

4.7 Literatur

- Allocca, M. et al. (2008): Serotype-dependent packaging of large genes in adeno-associated viral vectors results in effective gene delivery in mice. In: *J Clin Invest* 118:1955–1964.
- Anderson, W. et al. (1986): Gene transfer and expression in nonhuman primates using retroviral vectors. In: *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 51 (Pt 2):1073–1081.
- Arruda, V. R. et al. (2001): Lack of germline transmission of vector sequences following systemic administration of recombinant AAV-2 vector in males. In: *Mol Ther* 4:586–592.
- Bigger, B. W. et al. (2001): An araC-controlled bacterial cre expression system to produce DNA minicircle vectors for nuclear and mitochondrial gene therapy. In: *J Biol Chem* 276:23018–23027.
- Bilbao, R. (2005): Comparison of high-capacity and first-generation adenoviral vector gene delivery to murine muscle in utero. In: *Gene Ther* 12:39–47.
- Buning, H. et al. (2008): Recent developments in adeno-associated virus vector technology. In: *J Gene Med* 10:717–733.
- Cecchini, S. et al. (2011): Reproducible high yields of recombinant adeno-associated virus produced using invertebrate cells in 0.02- to 200-liter cultures. In: *Hum Gene Ther* 22:1021–1030.
- Chen, Z. Y. et al. (2003): Minicircle DNA vectors devoid of bacterial DNA result in persistent and high-level transgene expression in vivo. In: *Mol Ther* 8:495–500.
- Christensen, G. et al. (2000): High-efficiency, long-term cardiac expression of foreign genes in living mouse embryos and neonates. In: *Circulation* 101:178–184.
- Coutelle, C. et al. (1995): The challenge of fetal gene therapy. In: *Nature Med* 1:864–866.
- Coutelle, C. et al. (2003): The hopes and fears of in utero gene therapy for genetic disease. A review. In: *Placenta* 24 (Suppl B):114–121.
- Coutelle, C./Ashcroft, R. (2012): Risks, benefits and ethical, legal and societal considerations for translation of prenatal gene therapy to human application. In: Coutelle, C./Waddington, S. (eds.) (2012): *Prenatal Gene Therapy*. In: *Methods in Molecular Biology*, im Erscheinen.
- Couzin, J. (1998): RAC confronts in utero gene therapy proposal. In: *Science* 282:27.
- Darquet, A. et al. (1997): A new DNA vehicle for nonviral gene delivery. Supercoiled minicircle. In: *Gene Ther* 4:1341–1349.
- David, A. et al. (2003): The current status and future direction of fetal gene therapy. In: *Gene Therapy & Molecular Biology* 7:181–209.

- David, A. L. et al. (2008): Local delivery of VEGF adenovirus to the uterine artery increases vasorelaxation and uterine blood flow in the pregnant sheep. In: *Gene Ther* 15:1344–1350.
- David, A. L. et al. (2010): Ultrasonographic development of the fetal sheep stomach and evaluation of early gestation ultrasound-guided in utero intragastric injection. In: *Taiwan J Obstet Gynecol* 49:23–29.
- Davidoff, A. M. et al. (2005): Comparison of the ability of adeno-associated viral vectors pseudotyped with serotype 2, 5, and 8 capsid proteins to mediate efficient transduction of the liver in murine and nonhuman primate models. In: *Mol Ther* 11:875–888.
- Dejneka, N. S. et al. (2004): In utero gene therapy rescues vision in a murine model of congenital blindness. In: *Mol Ther* 9:182–188.
- Donsante, A. et al. (2001): Observed incidence of tumorigenesis in long-term rodent studies of raav vectors. In: *Gene Ther* 8:1343–1346.
- Donsante, A. et al. (2007): AAV vector integration sites in mouse hepatocellular carcinoma. In: *Science* 317:477.
- Douar, A. M. et al. (1996): Fetal somatic gene therapy. In: *Human Molecul Reprod* 2:633–641.
- Douar, A. M. et al. (1997): Foetal gene delivery in mice by intra-amniotic administration of retroviral producer cells and adenovirus. In: *Gene Ther* 4:883–890.
- Eglitis, M. et al. (1987): Gene therapy. Efforts at developing large animal models for autologous bone marrow transplant and gene transfer with retroviral vectors. In: *Ciba Foundation Symposium* 130:229–246.
- Flake, A. W./Harrison, M. R. (1995): Fetal surgery. In: *Ann Rev Med* 46:67–78.
- Galetto, R. et al. (2009): Targeted approaches for gene therapy and the emergence of engineered meganucleases. In: *Expert Opin Biol Ther* 9:1289–1303.
- Han, X. D. et al. (2007): Fetal gene therapy of {alpha}-thalassemia in a mouse model. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 104:9007–9011.
- Gonzaga, S. et al (2008): Cystic adenomatoid malformations are induced by localized FGF10 overexpression in fetal rat lung. In: *Am J Respir Cell Mol Biol* 39:346–355.
- Harrison, M. R. (2000): Surgically correctable fetal disease. In: *Am J Surg* 180:335–342.
- Hatzoglou, M. et al. (1990): Hepatic gene transfer in animals using retroviruses containing the promoter from the gene for phosphoenolpyruvate carboxykinase. In: *J Biol Chem* 265:17285–17293.
- Hatzoglou, M. et al. (1995): Persistent expression of genes transferred in the fetal rat liver via retroviruses. In: *Somatic Cell and Molec Biol* 2:265–278.
- Hirsch, M. L. et al. (2010): Little vector, big gene transduction. Fragmented genome reassembly of adeno-associated virus. In: *Mol Ther* 18:6–8.

- Holzinger, A. T. et al. (1995): Intraamniotic administration of an adenovirus vector for gene transfer to fetal sheep and mouse tissue. In: *Pediatr Res* 38:844–850.
- Jackson, D. A. et al. (2006): Designing nonviral vectors for efficient gene transfer and long-term gene expression. In: *Mol Ther* 14:613–626.
- Kantoff, P. et al. (1989): In utero gene transfer and expression. A sheep transplantation model. In: *Blood* 73:1066–1073.
- Karolewski, B. A./Wolfe, J. H. (2006): Genetic correction of the fetal brain increases the lifespan of mice with the severe multisystemic disease mucopolysaccharidosis type VII. In: *Mol Ther* 14:14–24.
- Kay, M. A. (2007): AAV vectors and tumorigenicity. In: *Nat Biotechnol* 25:1111–1113.
- Kazazian, H. (1999): An estimated frequency of endogenous insertional mutations in humans. In: *Nature Genet* 22:130.
- Kobinger, G. P. et al. (2007): Human immunodeficiency viral vector pseudotyped with the spike envelope of severe acute respiratory syndrome coronavirus transduces human airway epithelial cells and dendritic cells. In: *Hum Gene Ther* 18:413–422.
- Kochanek, S. (1999): High-capacity adenoviral vectors for gene transfer and somatic gene therapy. In: *Hum Gene Ther* 10:2451–2459.
- Koppanati, B. M. et al. (2009): Systemic delivery of AAV8 in utero results in gene expression in diaphragm and limb muscle. Treatment implications for muscle disorders. In: *Gene Ther* 16:1130–1137.
- Koppanati, B. M. et al. (2010): Improvement of the mdx mouse dystrophic phenotype by systemic in utero AAV8 delivery of a minidystrophin gene. In: *Gene Ther* 17:1355–1362.
- Kreppel, F. et al. (2002): A DNA-based method to assay total and infectious particle contents and helper virus contamination in high-capacity adenoviral vector preparations. In: *Hum Gene Ther* 13:1151–1156.
- Lu, H. et al. (2008): Complete correction of hemophilia A with adeno-associated viral vectors containing a full-size expression cassette. In: *Hum Gene Ther* 19:648–654.
- Lee, C. C. et al. (2005): Fetal gene transfer using lentiviral vectors and the potential for germ cell transduction in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). In: *Hum Gene Ther* 16:417–425.
- Li, T. et al. (2011): TAL nucleases (TALNs). Hybrid proteins composed of TAL effectors and FokI DNA-cleavage domain. In: *Nuc Acids Res* 39 1:359–372.
- Mah, C. et al. (2004): A new method for recombinant adeno-associated virus vector delivery to murine diaphragm. In: *Mol Ther* 9:458–463.
- Manno, C. S. et al. (2006): Successful transduction of liver in hemophilia by AAV-Factor IX and limitations imposed by the host immune response. In: *Nat Med* 12:342–347.

Mason, C. A. et al. (1999): Gene transfer in utero biologically engineers a patent ductus arteriosus in lambs by arresting fibronectin-dependent neointimal formation. In: *Nat Med* 5:176–182.

Mattar, C. N. et al. (2011): Stable human FIX expression after 0.9G Intrauterine Gene Transfer of Self-complementary Adeno-Associated Viral Vector 5 and 8 in Macaques”. In: *Mol Ther* 2011 May 31 (Epub ahead of print).

McCray, P. B. et al. (1995): Adenoviral-mediated gene transfer to fetal pulmonary epithelia in vitro and in vivo. In: *J Clin Invest* 95:2620–2632.

Mingozi, F. et al. (2007): CD8(+) T-cell responses to adeno-associated virus capsid in humans. In: *Nat Med* 13:419–422.

Mitchell, R. S. et al. (2004): Retroviral DNA integration. ASLV, HIV, and MLV show distinct target site preferences. In: *PLoS Biol* 2:E234.

Mueller, C./Flotte, T. R. (2008): Clinical gene therapy using recombinant adeno-associated virus vectors. In: *Gene Ther* 15:858–863.

Nathwani, A. C. et al. (2006): Self-complementary adeno-associated virus vectors containing a novel liver-specific human factor IX expression cassette enable highly efficient transduction of murine and nonhuman primate liver. In: *Blood* 107:2653–2661.

Park, P. J. et al. (2009): Factors determining the risk of inadvertent retroviral transduction of male germ cells after in utero gene transfer in sheep. In: *Hum Gene Ther* 20:201–215.

Pitt, B. R. et al. (1995): Retrovirus-mediated gene transfer in lungs of living fetal sheep. In: *Gene Ther* 2:344–350.

Porada, C. et al. (1998): In utero gene therapy. Transfer and long-term expression of the bacterial neo(r) gene in sheep after direct injection of retroviral vectors into preimmune fetuses. In: *Hum Gene Ther* 9:1571–1585.

Porada, C. D. et al. (2005): Male germ-line cells are at risk following direct-injection retroviral-mediated gene transfer in utero. In: *Mol Ther* 12:754–762.

Porada, C. D. et al. (2010): Clinical and molecular characterization of a re-established line of sheep exhibiting hemophilia A. In: *J Thromb Haemost* 8:276–85.

Pushparaj, P. N. et al. (2008): siRNA, miRNA, and shRNA. In vivo applications. In: *J Dent Res* 87:992–1003.

RAC (2000) = Recombinant DNA Advisory Committee: Prenatal gene transfer. Scientific medical and ethical issues, A report of the Recombinant DNA Advisory Committee. In *Hum Gen Ther* 11:1211–1229.

Rahman, S. H. et al (2011): Zinc-finger nucleases for somatic gene therapy. The next frontier. In: *Hum Gene Ther* 22:925–933.

- Rao, D. D. et al. (2009): siRNA vs. shRNA. Similarities and differences. In: *Advanced drug delivery reviews* 61:746–759.
- Russell, D. W. (2007): AAV vectors, insertional mutagenesis, and cancer. In: *Mol Ther* 15:1740–1743.
- Rucker, M. et al. (2004): Rescue of enzyme deficiency in embryonic diaphragm in a mouse model of metabolic myopathy. Pompe disease. In: *Development* 131:3007–3019.
- Saada, J. et al. (2010): Combining keratinocyte growth factor transfection into the airways and tracheal occlusion in a fetal sheep model of congenital diaphragmatic hernia. In: *J Gene Med* 12:413–422.
- Sabatino, D. E. et al. (2007): Persistent expression of hF.IX after tolerance induction by in utero or neonatal administration of AAV-1-F.IX in hemophilia B mice. In: *Mol Ther* 15:1677–1685.
- Schiedner, G. et al. (1998): Genomic DNA transfer with a high-capacity adenovirus vector results in improved in vivo gene expression and decreased toxicity. In: *Nat Genet* 18:180–183.
- Schuettrumpf, J. et al. (2006): Indadvertent germline transmission of AAV2 vector. Findings in a rabbit model correlate in a human clinical trial. In: *Mol Ther* 13(6): 1064–1073.
- Seppen, J. et al. (2003): Long-term correction of bilirubin UDP-glucuronyltransferase deficiency in rats by in utero lentiviral gene transfer. In: *Mol Ther* 8:593–599.
- Sinn, P. L. et al. (2005): Gene transfer to respiratory epithelia with lentivirus pseudotyped with Jaagsiekte sheep retrovirus envelope glycoprotein. In: *Hum Gene Ther* 16:479–488.
- Tarantal, A. F./Lee, C. C. (2010): Long-term luciferase expression monitored by bioluminescence imaging after adeno-associated virus-mediated fetal gene delivery in rhesus monkeys (*Macaca mulatta*). In: *Hum Gene Ther* 21:1–6.
- Tarantal, A. F. et al. (2001): Rhesus monkey model for fetal gene transfer. Studies with retroviral- based vector systems. In: *Mol Ther* 3:128–138.
- Tebbut et al. (1996): An ovine CFTR variant as a putative cystic fibrosis causing mutation. In: *J Med Genet* 33:623–624.
- Themis, M. et al. (2005): Oncogenesis following delivery of a non-primate lentiviral gene therapy vector to fetal mice. In: *Mol Ther* 12:763–771.
- Touraine, J. L. (1992): In utero transplantation of fetal liver stem cells into human fetuses. In: *Hum Reprod* 7:44–48.
- Tsukamoto, M. et al. (1995): Gene transfer and expression in progeny after intravenous DNA injection into pregnant mice. In: *Nature Genet* 9:243–248.
- Urnov, F. D. et al. (2005): Highly efficient endogenous human gene correction using designed zinc-finger nucleases. In: *Nature* 435:646–651.

Waddington, S. N. et al. (2003): In utero gene transfer of human factor IX to fetal mice can induce tolerance of the exogenous clotting factor. In: *Blood* 101:1359–1366.

Waddington, S. N. et al. (2004): Permanent phenotypic correction of Haemophilia B in immunocompetent mice by prenatal gene therapy. In: *Blood* 104:2714–2721.

Waddington, S. N. et al. (2005): In utero gene therapy. Current challenges and perspectives. In: *Mol Ther* 11:661–676.

Yee, J.-K. et al. (1994): A general method for the generation of high-titer, pantropic retroviral vectors. Highly efficient infection of primary hepatocytes. In: *Proc Natl Acad Sci USA* 91:9564–9568.

Yew, N. et al. (2000): Reduced inflammatory response to plasmid DNA vectors by elimination and inhibition of immunostimulatory CpG motifs. In: *Mol Ther*:255–262.

Yu, Z. Y. et al. (2007): Lentivirus vector-mediated gene transfer to the developing bronchiolar airway epithelium in the fetal lamb. In: *J Gene Med* 9:429–439.

Zenclussen, M. L. et al. (2006): Over-expression of heme oxygenase-1 by adenoviral gene transfer improves pregnancy outcome in a murine model of abortion. In: *J Reprod Immunol* 69:35–52.

Zennou, V. et al. (2000): HIV-1 genome nuclear import is mediated by a central DNA flap. In: *Cell* 101:173–185.

5. Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie*

5.1 Einleitung

Die Genmedizin gewinnt zunehmend Einfluss auf die Weiterentwicklung der diagnostischen und therapeutischen Medizin in zahlreichen klinischen Fächern.¹ Der Begriff der Genmedizin beziehungsweise der molekularen Medizin bezeichnet dabei den Teilbereich der Medizin, der die systematische Aufklärung der molekularen Ursachen von Krankheiten auf Gen-Ebene und die Entwicklung darauf basierender Behandlungskonzepte zum Ziel hat.² Der vorliegende Beitrag beschränkt sich auf die gentherapeutische Forschung als Teilgebiet der Genmedizin und nimmt dabei vor allem den klinisch bedeutsamen Bereich der *somatischen Gentherapie* in den Blick. Gentherapie wird dabei verstanden als die Einbringung von Genen in Gewebe oder Zellen mit dem Ziel, durch die Expression und Funktion dieser Gene therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen (DFG, 2007:3; Bröcker, 1999:11). Der Fokus liegt auf der gentechnischen Veränderung von *Körperzellen*, während die sogenannte *Keimbahntherapie*, die auf die Korrektur des Genoms eines ganzen Individuums und dessen Nachkommen abzielt, nur summarisch behandelt wird (siehe Kapitel 5.4). Die Stammzellforschung und damit verbundene Therapieansätze werden ausdrücklich ausgeklammert.³ Nicht behandelt werden zudem mögliche Anwendungen der Gentherapie, die nicht medizinisch indiziert sind, sondern

* Vollständig überarbeitete und aktualisierte Fassung meines Beitrags in Roxin/Schroth, 2010:569–602. Ich danke dem Richard Boorberg Verlag für die freundliche Abdruckgenehmigung sowie Herrn Lucas Behrendt für die Unterstützung bei der Überarbeitung des Manuskripts.

1 Winter, 2001:15; ein detaillierter Überblick bei von der Leyen et al., 2005 und Alton et al., 2007b; Alton/Ferrari/Griesenbach, 2007a.

2 Winter, 2001:9; zur Geschichte der Genmedizin/molekularen Medizin vgl. Winter, 2001:13.

3 Zur Problematik der Gewinnung von (embryonalen) Stammzellen vgl. Schroth, 2010b sowie Hacker et al., 2009:78ff.

auf Leistungssteigerung gerichtet sind (sog. *Enhancement* beziehungsweise *Gendoping*) (siehe hierzu Kapitel 7).⁴

5.2 Somatische Gentherapie am geborenen Menschen

Die somatische Gentherapie ist ein medizinisches Behandlungsverfahren, bei welchem ein direkter Gen- beziehungsweise Nukleinsäuretransfer mit dem Ziel der Modifizierung des Erbguts *somatischer* Zellen vorgenommen wird (BLAG, 1998a). Der Begriff „somatisch“ bringt zum Ausdruck, dass der hier angestrebte Gentransfer sich auf Körperzellen und nicht auf Keimbahnzellen bezieht, so dass die Effekte des Eingriffs auf den konkret behandelten Patienten beschränkt bleiben und sich nicht auch auf dessen Nachkommen auswirken *sollen*.⁵ Für den die Gentherapie kennzeichnenden *Gentransfer* benötigt man ein Vehikel, welches das Gen trägt, das als *Vektor* bezeichnet wird. Bei der Gentherapie handelt es sich also um eine „medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln“ (DFG, 2007:3) beziehungsweise – gemäß der aktuellen Legaldefinition – mit Gentherapeutika.⁶ Der Gentransfer kann je nach verwendeter Methode im Körper des Patienten (*in vivo*) oder außerhalb des Körpers (*ex vivo*) erfolgen (DFG, 2007:5; Hacker et al., 2009:63; siehe Kapitel 3).

5.2.1 Nutzen und Risiken der somatischen Gentherapie aus rechtsgutsorientierter Perspektive

Der Gentherapie wird ein hohes Innovationspotenzial im Hinblick auf die Entwicklung neuer Therapieansätze zugeschrieben. In den bisherigen klinischen Gentherapiestudien geht es vor allem um die Behandlung von Krebserkrankungen, monogenen Erbkrankheiten, Infektionen

4 Vgl. dazu den Bericht FAZ, 2007; Hucho et al., 2008:125ff. (Bericht auf der Grundlage eines Gutachtens und Beiträgen von Dr. Christian Lenk (Universität Göttingen); zur normativen Problematik und zu den Abgrenzungsschwierigkeiten des Enhancements allgemein Beck, 2006:95; zur Gentherapie bereits Vesting, 1997b:171f. Die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG sieht für das Gendoping oder den kosmetischen Bereich „keine vertretbare Anwendung“; DFG, 2007:1f. Auch Hacker et al., 2009:102ff. kommen zu dem Ergebnis, das genomische Enhancement sei ethisch nicht zu rechtfertigen (S. 111).

5 Zu dem dennoch bestehenden Risiko „akzidenteller“ (unbeabsichtigter) Effekte auf die Keimbahn vergleiche unten.

6 Die vorübergehend in § 4 IX AMG enthaltene Legaldefinition von „Gentransfer-Arzneimitteln“ wurde durch die 15. AMG-Novelle vom 17.07.2009 wieder aufgehoben. § 4 IX AMG spricht nunmehr von „Gentherapeutika“ als Unterfall der „Arzneimittel für neuartige Therapien“. Die Legaldefinition von Gentherapeutika ist gemäß Art. 2 I a) der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 dem Anhang I Teil IV 2.1 der Richtlinie 2001/83/EG zu entnehmen (dazu unten Kapitel 5.2.5).

mit dem AIDS-Virus HIV, Erkrankungen der Immunabwehr wie der septischen Granulomatose, Gelenkrheuma (Rheumatische Arthritis) und kardiovaskulären Erkrankungen.⁷ Während ursprünglich die kausale Therapie von (mono-)genetischen Erkrankungen, wie Adenosin-Desaminase-Mangel oder Mukoviszidose, im Vordergrund standen, machen heute Studien zur (symptomatischen) Behandlung von Krebspatienten den größten Anteil der Gentherapieversuche aus (siehe Kapitel 9.2, Indikator 8).⁸ Die Bewertung der Chancen der Gentherapie in diesen Bereichen ist uneinheitlich. Während anfangs euphorische Erwartungen geweckt wurden, haben die ausbleibenden nachweisbaren Erfolge der Gentherapieversuche zwischenzeitlich zu einer überwiegend zurückhaltenden bis skeptischen Einschätzung des Potenzials der Gentherapie in der medizinischen und juristischen Literatur geführt.⁹ Die Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung der DFG formuliert in ihrer zweiten Stellungnahme zur Gentherapie vom Dezember 2006 aufgrund einer differenzierten Analyse der Erfolge und Rückschläge in der klinischen Anwendung zumindest vorsichtig optimistisch: Es müsse betont werden, dass die Entwicklung ausgereifter Gentherapie-Verfahren für viele ansonsten nicht behandelbare Krankheiten viele Jahre dauern werde, wenn auch bei einzelnen Gentherapie-Ansätzen der Erfolg mittelfristig absehbar erscheine.¹⁰

Die laufende Neubewertung der grundlegenden Probleme und Risiken der Gentherapieversuche ist von zentraler Bedeutung für die Risiko-Nutzen-Abwägung als wesentliche Voraussetzung der rechtlichen Zulässigkeit der klinischen Prüfung von Gentherapeutika. Einige der zentralen Probleme der Gentherapie sind erstens die mangelnde Zielgenauigkeit (Selektivität) der bisher entwickelten – meist viralen – Vektorsysteme, zweitens die mit den verwendeten Vektorsystemen verbundenen Sicherheitsrisiken und drittens die mangelnde Vorhersehbarkeit der Funktion und Expression der eingebrachten Genkonstrukte aufgrund unverständener

7 DFG, 2007:6; einen aktuellen Überblick über die Anwendungsgebiete von Gentherapiestudien geben Alton et. al, 2007b; Alton et al., 2007a; Hacker et al., 2009:69 ff.

8 DFG, 2007:6 – „über 60 %“; eine aktuelle Übersicht zu den beforschten Indikationen liefert die Wiley-Datenbank: Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/ [12.05.2011]; siehe auch Kapitel 9.2, Indikator 8.

9 Vergleiche etwa Bender et al., 2000: Kapitel 10, Rn. 11: „Der medizinisch-therapeutische Einsatz der Gentechnik verlief bisher enttäuschend; einzelnen Todesfällen stehen kaum nachweisbare Heilungserfolge gegenüber.“ Für eine vollständige Einstellung gentherapeutischer Forschung und Forschungsförderung vgl. Graumann, 2003:133.

10 DFG, 2007:3; vgl. auch Hacker et al., 2009:73: „Die Gentherapie wird sich vermutlich in den nächsten Jahren einen festen Platz im therapeutischen Arsenal der Medizin erobern“; siehe auch Kapitel 3.3.

epigenetischer Effekte (Wechselwirkungen des Genkonstrukts mit der genetischen und nicht genetischen Zellumgebung).

Aus *rechtsgutsorientierter Perspektive* lassen sich die Risiken der somatischen Gentherapie wie folgt einteilen (Tabelle 1):

- ▶ Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie der an Gentherapiestudien beteiligten Patientinnen und Patienten,
- ▶ Risiken für Dritte und für die Umwelt (Freisetzungsrisiken),
- ▶ „moralische Risiken“, die sich aus der Möglichkeit akzidenteller Effekte auf die Keimbahn ergeben.

Tabelle 1: Rechtsgutsorientierte Übersicht der Risiken der somatischen Gentherapie

Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie des Patienten spezifischer Risikocharakter: Irreversibilität Risikobeurteilung: erfolgt auf der Grundlage unsicherer wissenschaftlicher Annahmen	Reaktivierung und eventuelle Modifizierung (Rekombination) von Viren, die als Vektoren eingesetzt werden (Entstehung von infektiösen, pathogenen Viren) unerwünschte Genexpression aufgrund des nicht zielgenau steuerbaren Einbaus des Genkonstrukts in der Nähe eines „Wachstumsgens“ oder aufgrund anderer epigenetischer Effekte; Risiko der Tumorbildung unkontrollierte Ausbreitung von Genen und viralen Vektoren im gesamten Körper, insbesondere akzidentelle genetische Modifikation von Keimbahnzellen Gefahr einer unkontrollierbaren Autoimmunantwort auf das Einschleusen viraler Vektoren
unmittelbare Risiken für Dritte beziehungsweise die Umwelt	unbeabsichtigte Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen in die Umwelt bei Herstellung oder Anwendung des Genkonstrukts Möglichkeit der Übertragung von pathogenen Viren auf Dritte Risiken für die Nachkommen durch unbeabsichtigte Modifizierung der Keimbahnzellen
mittelbare „moralische“ Risiken	„Dammbruch“ zur Keimbahntherapie „Dammbruch“ zum Enhancement

Mit Blick auf den Schutz der Rechtsgüter der Patientinnen und Patienten ist zunächst hervorzuheben, dass sich gentherapeutische Verfahren ganz überwiegend noch im *experimentellen Stadium* befinden und somit Annahmen über Nutzen und Risiken des angewendeten Verfahrens auf *ungesicherten* wissenschaftlichen Grundlagen beruhen.¹¹ Hieraus resultiert zunächst eine Bedrohung für die *Autonomie* der Patientinnen und Patienten. Die häufig an schweren Erkrankungen leidenden Patientinnen und Patienten können – insbesondere im Falle mangelhafter Informiertheit – dazu neigen, unrealistische Hoffnungen für die eigenen Heilungschancen an die Beteiligung an Studien mit Gentherapeutika zu knüpfen.

Spezifische Risiken für *Leben und Gesundheit* der Patientinnen und Patienten ergeben sich aus der Möglichkeit der Reaktivierung und eventuellen Modifizierung von Viren, die als Vektoren eingesetzt werden (Entstehung von infektiösen, pathogenen Viren). Zudem können unerwünschte Wirkungen durch den nicht zielgenau steuerbaren Einbau des Genkonstrukts in der Nähe eines „Wachstumsgens“ ausgelöst werden. Es besteht hier die Gefahr der Entstehung von bösartigen Tumoren durch *Insertionsmutagenese*.¹² Weiterhin kann das eingeschleuste Genkonstrukt ganz anders wirken als beabsichtigt, weil die Wechselwirkungen des Genkonstrukts mit anderen genetischen und nicht genetischen Bestandteilen der – zufällig vorgefundenen – Zellumgebung weitgehend unverstanden sind. Die herausragende Bedeutung derartiger *epigenetischer Effekte* für die Genexpression ist heute allgemein anerkannt.¹³

Hohe Risiken ergeben sich zudem aus der Beobachtung, dass sich auch gezielt in nur ein Organ eingeschleuste Genkonstrukte im gesamten Körper ausbreiten können. Dies kann einerseits unerwünschte Effekte auf die Keimbahn bewirken. Andererseits können virale Vektoren, die in hohen Dosen appliziert werden, lebensgefährliche Immunantworten auslösen, wie ein im Jahre 1999 bekannt gewordener Todesfall gezeigt hat, der zu einer weitgehenden

11 DFG, 2007:6; vgl. dort aber auch die Hinweise auf den Nachweis der klinischen Wirksamkeit einer Gentherapie in verschiedenen Studien zur Behandlung schwerer Immundefekte.

12 Nach einem Bericht der DFG haben etwa drei Jahre nach Durchführung einer erfolgreichen Gentherapiestudie zur Behandlung angeborener kombinierter Immundefekte (X-SCID) des Pariser Necker-Hospitals drei von zehn Patienten akute T-Zell-Leukämien als Nebenwirkung der Gentherapie entwickelt, an der einer der Patienten verstorben ist. Umfassende Untersuchungen hätten ergeben, dass die verwendeten retroviralen Genvektoren durch den Einbau in das Genom der behandelten T-Zellen zelluläre Proto-Onkogene aktiviert hatten und so zur Auslösung dieser Krebserkrankungen beigetragen haben (DFG, 2007:6); zur aktuellen Entwicklung siehe Kapitel 3.

13 Grundlegend Lewontin, 2002; vgl. auch Leonhardt, 2001.

Neubewertung der Risiken der Gentherapie geführt hat.¹⁴ Bei einigen weiteren, in jüngerer Zeit berichteten Todesfällen im Zusammenhang mit Gentherapiestudien konnte ein direkter Zusammenhang mit den verwendeten Vektoren oder den eingeschleusten Genen nicht nachgewiesen werden.¹⁵

Insgesamt zeigt die Entwicklung der Gentherapie in den letzten zehn Jahren, dass die Aussage der Bund-Länder-Arbeitsgruppe (BLAG) „Somatische Gentherapie“ aus dem Jahr 1998, die Risiken für den Patienten seien insgesamt als *gering* einzuschätzen (BLAG, 1998b), überholt ist. Das Einschleusen von Genkonstrukten über Vektoren kann lebensgefährliche (Neben-) Wirkungen auslösen. Generalisierende Aussagen über die Wahrscheinlichkeit des Eintretens solcher Wirkungen lassen sich aufgrund des experimentellen Stadiums der Gentherapie und der Vielzahl der eingesetzten Vektoren kaum machen. Dabei darf jedoch nicht außer Acht gelassen werden, dass die Gentherapie bei tödlich verlaufenden Krankheiten, wie beispielsweise angeborenen monogenen Immunschwächekrankheiten, auch unter Berücksichtigung der genannten Rückschläge und Todesfälle, wohl keine höhere Nebenwirkungsrate als vergleichbare konventionelle Therapieformen aufweist (DFG, 2007:8). Dies verweist darauf, dass Leben, Gesundheit und Autonomie der Patientinnen und Patienten nicht nur durch den Einsatz der Gentherapie bedroht sein können, sondern auch durch deren übermäßige paternalistische Beschränkung. Die Risiko-Nutzen-Abwägung bei der klinischen Prüfung von Gentherapeutika bedarf daher einer differenzierten Betrachtung des Einzelfalls und kann nicht durch ein negatives Pauschalurteil über die Genmedizin als solche ersetzt werden.¹⁶

14 Es handelt sich um den Todesfall des 18-jährigen Jesse Gelsinger, der im Rahmen einer Gentherapiestudie unter Verwendung von Adenoviren behandelt wurde, die vermutlich eine Überreaktion des Immunsystems ausgelöst haben. Dazu: Sisti/Caplan, 2003; Barbour, 2000; Hopkins, 2000; Hacker et al., 2009:67.

15 Die DFG berichtet über einen Todesfall im Rahmen einer zunächst erfolgreich verlaufenden Behandlung von erwachsenen Patienten mit CGD mittels retroviraler Vektoren in Frankfurt (DFG, 2007:8); vgl. dazu auch den Bericht von FAZ.NET, (2006). Der jüngst bekannt gewordene Todesfall Jollee Mohr, einer Patientin mit chronischem Gelenkrheuma, die im Rahmen einer gentherapeutischen Studie der Firma *Targeted Genetics* in Chicago behandelt wurde, soll nach den bisherigen Ergebnissen der Untersuchung keine Folge der Gentherapie sein (Tanne, 2007).

16 Zur Struktur dieser Abwägung siehe unten Kapitel 5.2.6. Um eine solche differenzierte Bewertung unterschiedlicher biomedizinischer Eingriffe am Menschen ist auch das vom Münchener Institut Technik-Theologie-Naturwissenschaften (TTN) entwickelte Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie bemüht, vgl. Hacker et al., 2009.

5.2.2 Rechtsquellen für die Bewertung der somatischen Gentherapie

Den Rahmen für die normative Bewertung der Gentherapie bildet eine Reihe von informellen beziehungsweise nicht unmittelbar rechtsverbindlichen Vorgaben für den Schutz von Patienten im Rahmen der Forschung am Menschen. Hervorzuheben ist im internationalen Bereich die Deklaration von Helsinki in der Fassung vom Oktober 2000 sowie die sogenannte Bioethik-Konvention nebst Entwurf eines Zusatzprotokolls über biomedizinische Forschung.¹⁷ Auf nationaler Ebene sind vor allem die von der Bundesärztekammer erlassenen Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.01.1995 zu nennen.¹⁸

Die nachfolgende Untersuchung beschränkt sich auf die wichtigsten für die Gentherapie relevanten formellen, unmittelbar rechtsverbindlichen Regelungen. Dies sind auf nationaler Ebene das Embryonenschutzgesetz (ESchG), das Gentechnikgesetz (GenTG) – für den präklinischen Bereich –, das Arzneimittelgesetz (AMG), die Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) und das Kernstrafrecht des StGB. Aus dem europäischen Arzneimittelrecht kommt der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien zentrale Bedeutung für die somatische Gentherapie zu.¹⁹ Die Verordnung gilt seit dem 30. 12. 2008 in der Europäischen Union und damit in der Bundesrepublik Deutschland als unmittelbar geltendes Recht.²⁰ Mit der 15. AMG-Novelle (AMRuaÄndG) wurde das deutsche Arzneimittelgesetz an die EG-Verordnung 1394/2007 angepasst. Die rechtliche Regelung der Arzneimittel für neuartige Therapien lässt sich nur durch eine Zusammenschau beider Regelwerke verstehen. Einen Überblick über die für die somatische Gentherapie relevanten formellen und informellen Rechtsquellen gibt Tabelle 2.

17 Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin; CDBI/INF (2001) 5. Die Konvention wurde von Deutschland bisher nicht ratifiziert; vgl. www.bmj.bund.de/enid/Bioethik/Biomedizinkonvention_und_Zusatzprotokolle_19y.html [22. 10. 2010].

18 Zur Regelungskompetenz der Bundesärztekammer kritisch Vesting, 1997a.

19 Vgl. hierzu auch die Verordnung (EWG) Nr. 2309/93.

20 Zu den Übergangsvorschriften vgl. Art. 29 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007.

Tabelle 2: Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie

Deutschland	EU/International
formell: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Art. 74 Nr. 19 und 26 GG ▶ § 5 ESchG (Verbot der Keimbahntherapie) ▶ §§ 223 ff. StGB (individuelle Heilversuche/Neulandmedizin) <p>AMG: insbesondere:</p> <ul style="list-style-type: none"> ▶ § 4 IX: Legaldefinition „Arzneimittel für neuartige Therapien“ ▶ § 4 b: Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien ▶ § 13: Herstellungserlaubnis ▶ §§ 40, 41, 42: klinische Prüfung <ul style="list-style-type: none"> ▶ Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung) vom 09.08.2004 ▶ GenTG: präklinische Forschung informell: <ul style="list-style-type: none"> ▶ Ärztliches BerufR (MusterBerufsO) ▶ BÄK, Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen vom 20.01.1995 	<ul style="list-style-type: none"> ▶ Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 vom 13.11.2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien ▶ Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 31.03.2004 zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittelagentur ▶ Richtlinie 2001/83/EG vom 06.11.2001 zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel ▶ Richtlinie 2001/20/EG vom 04.04.2001 zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln ▶ Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin vom 04.04.1997, Art. 13: Zulässigkeit der Intervention in das menschliche Genom zu präventiven, diagnostischen oder therapeutischen Zwecken. Verbot der Keimbahntherapie ▶ Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18.07.2001 (CDBI/NF (2001) 5) ▶ Deklaration des Weltärztebundes von Helsinki (2000)

5.2.3 Generelle Zulässigkeit nach dem Embryonenschutzgesetz (ESchG)

Die Verfahren der somatischen Gentherapie fallen nicht unter das Verbot der Keimbahntherapie des § 5 Embryonenschutzgesetz (ESchG). Danach sind nur *zielgerichtete* Eingriffe in die Keimbahn verboten. § 5 IV Nr. 3 ESchG nimmt therapeutische Behandlungen, bei denen eine Veränderung der Erbinformation von Keimbahnzellen nicht beabsichtigt ist, von dem Verbot der Veränderung von Keimbahnzellen des § 5 I ESchG ausdrücklich aus (Günther/Taupitz/

Kaiser, 2008:§ 5, Rn. 6 und 22). Daraus folgt, dass die auch bei der somatischen Gentherapie bestehende Möglichkeit *nicht intendierter* Effekte auf die Keimbahn (Winnacker et al., 2002:29) sich nicht auf deren grundsätzliche Zulässigkeit nach dem ESchG auswirkt.²¹ Aus ethischer und rechtsphilosophischer Perspektive ist daran bemerkenswert, dass der Gesetzgeber die menschliche Keimbahn nicht absolut vor künstlichen Veränderungen schützen will.²² Als problematisch wird nicht – wie der Wortlaut der Europäischen Arzneimittelrichtlinie nahelegt – die Tatsache angesehen, *dass* eine genetische Veränderung von Keimbahnzellen erfolgt, sondern allein der Umstand, dass Menschen *intentional* eine Veränderung der Keimbahnzellen mit irreversiblen Auswirkungen für die (potenziellen) Nachkommen herbeiführen.²³

5.2.4 Schutz vor Freisetzungsrissen in der präklinischen Entwicklung und in der klinischen Anwendung (GenTG/AMG)

Hinsichtlich des Risikos der Freisetzung von gentechnisch veränderten Organismen (GVO) bei der präklinischen Entwicklung der Gentherapeutika gilt jedenfalls für die in-vitro-Teilschritte das Gentechnikgesetz (GenTG), für die in-vivo-Teilschritte seit der 12. AMG-Novelle § 40 I 3 Nr. 2 a AMG. Damit hat der Gesetzgeber auf eine Schutzlücke²⁴ im GenTG reagiert und in Umsetzung der RL 2001/20/EG den Schutz vor Freisetzungsrissen als Zweck der §§ 40 ff. AMG aufgenommen, wie dies in der Literatur bereits seit langem gefordert wurde (Vesting, 1997c:26). Gemäß § 40 I 3 Nr. 2 a AMG darf die klinische Prüfung eines Arzneimittels, das aus einem gentechnisch veränderten Organismus besteht oder solche enthält, nur durchgeführt werden, wenn nach dem Stand der Wissenschaft im Verhältnis zum Zweck der klinischen Prüfung unvermeidbare schädliche Auswirkungen auf die Gesundheit Dritter und

21 Allg. Meinung, vgl. nur Wagner/Morsey, 1996:1568 sowie Vesting, 1997b:175f.

22 Zur ethischen Problematik ausführlich Rehmann-Sutter, 2003a.

23 Vgl. Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 22. Der Wortlaut der Europäischen Arzneimittelrichtlinie scheint demgegenüber jede kausale Einwirkung auf die Keimbahn ausschließen zu wollen: Gemäß Art. 9 VI 2 der Richtlinie 2001/20/EG „dürfen keine Gentherapieprüfungen durchgeführt werden, die zu einer Veränderung der genetischen Keimbahnidentität der Prüfungsteilnehmer führen“.

24 Vgl. Möller, 1999:48, 53. A. A. Voß, 2005:93 (Es bestehe keine Schutzlücke, da das AMG ein hinreichendes Maß an Sicherheit auch für die Herstellung von Arzneimitteln gewährleiste).

die Umwelt nicht zu erwarten sind.²⁵ Zudem unterliegen Humanarzneimittel, die GVO enthalten, nach der Verordnung (EWG) 2309/93 dem zentralisierten Verfahren der Marktzulassung durch die Europäische Arzneimittelbehörde.

5.2.5 Zentrales Genehmigungsverfahren für das Inverkehrbringen von Gentherapeutika bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA)

Die Bedeutung des europäischen Arzneimittelrechts für die somatische Gentherapie ist durch die Verordnung (EG) 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien²⁶ noch einmal erheblich gestiegen. Das Zusammenspiel von europäischem und nationalem Arzneimittelrecht wird dabei in den Details immer schwieriger zu durchschauen. Ungeachtet offener Abgrenzungsfragen lässt sich die Grundstruktur des Verhältnisses von europäischem und deutschem Arzneimittelrecht mit Blick auf Gentherapeutika jedoch wie folgt darstellen: Die Verordnung (EG) 1394/2007 gilt seit dem 30.12.2008 in Deutschland als unmittelbar geltendes Recht. Sie schreibt für das Inverkehrbringen von „Arzneimitteln für neuartige Therapien“ ein zentrales Genehmigungsverfahren bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur, der European Medicines Agency (EMA) in London vor.²⁷ Hierdurch soll eine einheitliche wissenschaftliche Beurteilung von Qualität, Unbedenklichkeit und Wirksamkeit dieser neuartigen und komplexen Arzneimittel gewährleistet werden. Um die hierzu erforderlichen Fachkenntnisse zu gewährleisten, sieht die Verordnung die Einrichtung eines „Ausschusses für neuartige Therapien“ bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur vor (Kapitel 7, Art. 20 ff. der Verordnung 1394/2007).

Die im Rahmen der somatischen Gentherapie eingesetzten Zubereitungen stellen als Gentherapeutika Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von Art. 2 I a 1. Alt. der Verordnung 1394/2007 dar und fallen somit in ihren Anwendungsbereich. Hinsichtlich der Legaldefinition von Gentherapeutika verweist die Verordnung auf den Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG:

25 Die Vorschrift orientiert sich an den Vorgaben des GenTG für die Freisetzung bzw. das Inverkehrbringen von gentechnisch veränderten Organismen (§ 16 I Nr. 3 und II GenTG). Sie wird durch prozedurale Vorschriften zum Antragsverfahren in der GCP-VO flankiert (dazu unten Kapitel 5.2.7.3 c).

26 Verordnung (EG) Nr. 1394/2007; dazu nunmehr Dwenger et al., 2010.

27 § 21 AMG stellt durch die EMA erteilte Genehmigungen für das Inverkehrbringen der Zulassung durch die zuständige Bundesoberbehörde gleich, §§ 21 I, 37 AMG. Um die hierzu erforderlichen, häufig ganz speziellen Fachkenntnisse zu gewährleisten, sieht die Verordnung die Einrichtung eines „Ausschusses für neuartige Therapien“ bei der Europäischen Arzneimittel-Agentur vor (Kapitel 7, Art. 20 ff. der Verordnung (EG) Nr. 1394/2007).

Ein Gentherapeutikum ist danach „ein biologisches Arzneimittel [...], das folgende Merkmale aufweist:

- ▶ Es enthält einen Wirkstoff, der eine rekombinante Nukleinsäure enthält oder daraus besteht, der im Menschen verwendet oder ihm verabreicht wird, um eine Nukleinsäuresequenz zu regulieren, zu reparieren, zu ersetzen, hinzuzufügen oder zu entfernen.
- ▶ Seine therapeutische, prophylaktische oder diagnostische Wirkung steht in unmittelbarem Zusammenhang mit der rekombinanten Nukleinsäuresequenz, die es enthält, oder mit dem Produkt, das aus der Expression dieser Sequenz resultiert.“²⁸

Nach einer früheren, leichter zugänglichen Begriffsbestimmung wurden alle Arzneimittel (ohne xenogene Zelltherapeutika) erfasst, deren Wirkprinzip zwingend den Transfer eines Gens oder Genabschnitts einschließt, weshalb das deutsche Arzneimittelgesetz hierfür bis zur 15. AMG-Novelle den Begriff „Gentransfer-Arzneimittel“ verwendet hatte.²⁹

Für das zentralisierte Genehmigungsverfahren durch die Europäische Arzneimittelagentur gilt gemäß Art. 12 der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, dass die Genehmigung versagt wird, wenn der Antragsteller die Qualität, die Sicherheit oder die Wirksamkeit des Arzneimittels nicht angemessen oder ausreichend nachgewiesen hat. Art. 26 der Richtlinie 2001/83/EG enthält insoweit den Grundsatz, dass die Genehmigung für das Inverkehrbringen versagt wird, wenn sich nach Prüfung ergibt, a) dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis als nicht günstig betrachtet wird oder b) die therapeutische Wirksamkeit des Arzneimittels fehlt oder vom Antragsteller unzureichend begründet ist. Die Einzelheiten des komplexen Beurteilungs- und Genehmigungsverfahrens für das Inverkehrbringen von Gentherapeutika ergeben sich aus Kapitel 3 der Verordnung 1394/2007 EG.

Vom Anwendungsbereich der Verordnung 1394/2007 EG – und damit vom zentralisierten Genehmigungsverfahren – ausgenommen sind indes gemäß Art. 28 II und Erwägungsgrund 6) der Verordnung 1394/2007 EG und Art. 3 Nr. 7 der insoweit geänderten Richtlinie 2001/83/EG „Arzneimittel für neuartige Therapien, die nicht routinemäßig nach spezifischen Quali-

²⁸ Richtlinie 2001/83/EG, Anhang I Teil 4, zuletzt geändert durch Richtlinie ÄndRL 2009/120/EG.

²⁹ Vgl. § 4 IX AMG a.F., dazu Bundesregierung, 01. 12. 2003:25.

tätsnormen hergestellt und in einem Krankenhaus in demselben Mitgliedstaat unter der ausschließlichen fachlichen Verantwortung eines Arztes auf individuelle ärztliche Verschreibung eines eigens für einen einzelnen Patienten angefertigten Arzneimittels verwendet werden.“ Die hier verwendeten unbestimmten Rechtsbegriffe werfen schwierige Auslegungsfragen auf, die hier nicht im Einzelnen erörtert werden können.³⁰

Von grundsätzlicher Bedeutung für die Systematik des Rechts der Gentherapie ist dagegen der Umstand, dass genau diejenigen Arzneimittel für neuartige Therapien, die vom zentralisierten Zulassungsverfahren durch die Europäische Arzneimittel-Agentur ausgenommen werden, nunmehr von § 4 b AMG erfasst werden.

Der durch die 15. AMG-Novelle eingefügte § 4 b AMG trifft eine Sonderregelung für solche Arzneimittel für neuartige Therapien, die

1. als individuelle Zubereitung für einen einzelnen Patienten ärztlich verschrieben,
2. nach spezifischen Qualitätsnormen nicht routinemäßig hergestellt und
3. in einer spezialisierten Einrichtung der Krankenversorgung unter der fachlichen Verantwortung eines Arztes beziehungsweise einer Ärztin angewendet werden.

Diese Zubereitungen werden gemäß § 4 b I AMG zwar vom Vierten und Siebten Abschnitt des Arzneimittelgesetzes (Zulassung und Abgabe) ausgenommen, im Übrigen aber dem Anwendungsbereich des AMG unterworfen; insbesondere bleiben die Vorschriften über die Herstellung von Arzneimitteln (§§ 13 ff. AMG; Dritter Abschnitt) und den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung (§§ 40 ff. AMG; Sechster Abschnitt) anwendbar. § 4 b III AMG sieht zudem ein spezielles Genehmigungsverfahren für den Fall vor, dass diese Arzneimittel für neuartige Therapien im Sinne von § 4 b I AMG *an andere abgegeben* werden sollen (§ 4 b III in Verbindung mit § 21 a II-VIII AMG). Genehmigungsbehörde ist insoweit das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde (§ 4 b III AMG in Verbindung mit § 77 II AMG). Damit wird sichergestellt, dass auch die in § 4 b I AMG genannten Arzneimittel für neuartige Therapien, die nicht in den Anwendungsbereich der EG-Verordnung fallen, gleichwohl den

30 Vgl. aber die Konkretisierung des unbestimmten Rechtsbegriffs „nicht routinemäßig hergestellt“ durch § 4 b II AMG; dazu auch Dwenger et al., 2010:15ff.

spezifischen Qualitätsnormen, Rückverfolgbarkeits- und Pharmakovigilanzanforderungen entsprechen, die auf Gemeinschaftsebene für Arzneimittel für neuartige Therapien gelten.³¹

5.2.6 Allgemeine Anzeigepflicht und Herstellungserlaubnis nach dem Arzneimittelgesetz

Bei den bei der somatischen Gentherapie zum Einsatz kommenden Zubereitungen handelt es sich um Arzneimittel im Sinne von §§ 2 bis 4 AMG, so dass der Anwendungsbereich des AMG eröffnet ist. § 4 IX AMG erfasst ausdrücklich „Gentherapeutika“, die im Anhang I Teil 4 der Richtlinie 2001/83/EG legal definiert werden.³² Sowohl für den Bereich der klinischen Entwicklung als auch für die klinische Prüfung von Gentherapeutika sind daher zunächst die allgemeinen Vorschriften des AMG hinsichtlich Herstellungserlaubnis und Anzeigepflichten zu beachten. Nach der 15. AMG-Novelle ist jede Herstellung von Gentherapeutika zur Anwendung oder zur klinischen Prüfung gemäß § 13 AMG, unabhängig von einer Abgabe an andere, erlaubnispflichtig. Eine Herstellungserlaubnis ist insbesondere auch dann erforderlich, wenn die Person, die das Gentherapeutikum herstellt, keine andere ist als die, die es anwendet, Hersteller und Anwender also personengleich sind. Die bisher in § 13 I 3 AMG (alte Fassung) vorgesehene Voraussetzung eines *Wechsels der Verfügungsgewalt* ist durch die 15. AMG-Novelle beseitigt worden. Durch den Wegfall von § 4 a Satz 1 Nr. 3 AMG alte Fassung und die Neufassung von § 13 II b AMG gilt dies auch dann, wenn das Gentherapeutikum durch die Ärztin oder den Arzt selbst zur Anwendung bei ihren oder seinen eigenen Patientinnen und Patienten hergestellt wird.³³ Die in § 13 II b 1 AMG vorgesehene Ausnahme von der Erlaubnispflicht findet nämlich gemäß § 13 II b 2 AMG keine Anwendung auf Arzneimittel für neuartige Therapien, zu denen die Gentherapeutika zählen (§ 4 IX AMG) sowie auf Arzneimittel, die zur klinischen Prüfung bestimmt sind, soweit es sich nicht nur um eine Rekonstitution handelt. Der Grund für diese Erweiterung der Erlaubnispflicht besteht in der bisher nur begrenzten Erfahrung in der Herstellung und Anwendung der Arzneimittel für neuartige Therapien und derjenigen Arzneimittel, die in einer klinischen Prüfung getestet werden.³⁴

31 Bundesregierung, 16.03.2009, zu § 4 b: 43.

32 Für die Einzelheiten kann daher nach oben auf Kapitel 5.2.5 verwiesen werden.

33 Vgl. auch die Bundesregierung, 16.03.2009, zu Nr. 5 (§ 4a): 42 und zu Nr. 13 (§ 13):45f.

34 Bundesregierung, 16.03.2009, zu Nr. 13 (§ 13):45f.

Mit Blick auf den für die Herstellungserlaubnis erforderlichen Nachweis der Sachkenntnis sieht § 15 III a Nr. 1 AMG besondere Voraussetzungen für die Herstellung von Gentherapeutika vor.

Die Herstellungserlaubnis (§ 13 AMG) für Gentherapeutika ist gemäß § 13 IV AMG bei der zuständigen Landesbehörde zu beantragen und ergeht im Benehmen mit der Bundesoberbehörde, also dem Paul-Ehrlich-Institut (§ 77 II AMG). Für die Entwicklung, Herstellung und klinische Prüfung von Gentherapeutika gelten darüber hinaus die allgemeine Anzeigepflicht des § 67 I 1 AMG sowie die besonderen Anzeige-, Informations- und Genehmigungspflichten der §§ 40–42 AMG, die noch ausführlich zu erörtern sind.

5.2.7 Klinische Prüfung und Anwendung von Gentherapeutika nach dem Arzneimittelgesetz

Die somatische Gentherapie befindet sich ganz überwiegend in einem frühen experimentellen Stadium: „Die meisten klinischen Gentherapiestudien befinden sich in sehr frühen klinischen Phasen, nur wenige haben die klinische Prüfung der Phase III erreicht oder den Nachweis einer klinischen Wirksamkeit erbracht“ (DFG, 2007:6; aktuell Kapitel 3.2 sowie Kapitel 9.2, Indikator 7 und 10). Die Risiken für Leben, Gesundheit und Autonomie von Patientinnen und Patienten im Rahmen von experimentellen Gentherapieversuchen im Anwendungsbereich des Arzneimittelgesetzes (siehe oben, Kapitel 5.2.6) werden ganz überwiegend durch die §§ 40–42 AMG reguliert. Die Vorschriften des AMG über die klinische Prüfung am Menschen (§§ 40–42 AMG) sind grundsätzlich auf alle klinischen Prüfungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien, also auch auf Gentherapeutika, anwendbar. Die Vorschrift des § 4 b AMG (Sondervorschriften für Arzneimittel für neuartige Therapien) hat für die Frage der Zulässigkeit von klinischen Prüfungen von Arzneimitteln für neuartige Therapien keine Bedeutung.

5.2.7.1 Anwendbarkeit der §§ 40, 41 AMG – Individueller Heilversuch, heilkundliches und wissenschaftliches Experiment

Die §§ 40 ff. AMG finden Anwendung, wenn es sich um eine *klinische Prüfung* von Arzneimitteln im Sinne von § 4 XXIII AMG handelt. Klinische Prüfung am Menschen ist „jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische oder pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel

zu überzeugen“ (§ 40 XXIII 1 AMG). Die §§ 40 ff. AMG erfassen demnach medizinische Versuchsbehandlungen mit Gentherapeutika, bei denen das Forschungsinteresse den dominierenden Handlungszweck bildet.³⁵ Dies ist bei *rein wissenschaftlichen Experimenten* und bei *heilkundlichen Experimenten* der Fall, nicht aber beim *individuellen Heilversuch*, bei dem das Interesse an der Heilung der individuellen Patientinnen und Patienten im Vordergrund steht.

Die Annahme eines individuellen Heilversuchs außerhalb des Anwendungsbereichs der §§ 40, 41 AMG liegt bei der Gentherapie deshalb nahe, weil hier vielfach lebensbedrohlich erkrankte Patientinnen und Patienten behandelt werden, für die keine wirksame Standardtherapie zur Verfügung steht. Den behandelnden Ärztinnen und Ärzten wird es daher zumindest auch um die Heilung dieser Erkrankten gehen. Gegen die Qualifizierung als individueller Heilversuch spricht jedoch regelmäßig, dass der für die Abgrenzung entscheidende dominierende Handlungszweck objektiv zu bestimmen ist. Ein überwiegendes Forschungsinteresse ist nach zutreffender Auffassung bereits dann anzunehmen, wenn aus Sicht eines objektiven Dritten die Versuchsbehandlung strukturell so angelegt ist, dass der wissenschaftliche Erkenntnisgewinn gewährleistet wird (ähnlich Oswald, 2010:683). Zu diesen Strukturen zählen die Ausrichtung auf wissenschaftliche Erkenntnis (Zielgerichtetheit), die systematische Planung (Planmäßigkeit) und ein festgelegter, prozeduraler Ablauf (Standardisierung) (Oswald, 2010:681f. m. w. N.). Beim gegenwärtigen Stand der Entwicklung der Gentherapie ist eine sinnvolle Weiterentwicklung des Therapieansatzes aber nur dann realistisch, wenn eben solche wissenschaftlichen Strukturen auf hohem Niveau im Rahmen einer systematischen klinischen Prüfung gewährleistet werden.³⁶ Schon aufgrund des hohen Aufwandes bei der Herstellung von Gentherapeutika liegt die Entwicklung der Gentherapie daher nach Angaben der DFG weitgehend in den Händen von akademischen Forschungsgruppen und kleinen Biotechnologie-Unternehmen, bei denen der Erkenntnisgewinn als dominierender Handlungszweck zu vermuten ist. Der dominierende wissenschaftliche Charakter geht auch dann nicht verloren, wenn die Erkenntnisse aus der biomedizinischen Grundlagenforschung direkt in die klinische Anwendung übertragen werden sollen (*translationale Forschung*) (dazu DFG, 2007:13) und es

35 Zur Systematik medizinischer Versuchsbehandlung und zu der hier übernommenen Terminologie vgl. Oswald, 2010:677ff. und speziell zur Systematik der §§ 40 ff. AMG S. 702 ff. sowie die Gesamtübersicht auf S. 728.

36 DFG, 2007:19, mit dem Hinweis darauf, dass die Kommission Somatische Gentherapie des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer in mehreren Grundsatzentscheidungen von individuellen Heilversuchen mit Gentherapeutika abgeraten habe.

den behandelnden Ärztinnen und Ärzten selbstverständlich auch um die Eröffnung von Heilungschancen für individuelle Patientinnen und Patienten geht. Vor diesem Hintergrund dürften derzeit praktisch alle Versuchsbehandlungen mit Gentherapeutika als klinische Studien zu qualifizieren sein.³⁷

5.2.7.2 Zweistufiges Zustimmungs- und Genehmigungsverfahren gemäß §§ 40 I 2, 42 AMG in Verbindung mit §§ 7–11 GCP-Verordnung

Die klinische Prüfung von Gentherapeutika darf nur begonnen werden, wenn die nach Landesrecht zuständige Ethik-Kommission diese *zustimmend bewertet* und das Paul-Ehrlich-Institut als zuständige Bundesoberbehörde diese *genehmigt* hat. Das Nähere zu diesem zweistufigen Verfahren ergibt sich aus § 42 AMG in Verbindung mit §§ 7–11 GCP-Verordnung sowie aus den landesrechtlichen Regelungen zum Verfahren der Ethik-Kommissionen.³⁸ Ohne die Einzelheiten des Verfahrens hier umfassend darstellen zu können, soll hier auf einige Besonderheiten hingewiesen werden.³⁹ Seit der 12. AMG-Novelle wird seitens der Ethik-Kommissionen eine *zustimmende Bewertung* verlangt. Die zustimmende Bewertung der Ethik-Kommission wird damit zu einer selbstständigen Zulassungsvoraussetzung der klinischen Prüfung, die über § 96 Nr. 11 AMG sogar strafrechtlich abgesichert wird. Damit steht zugleich außer Frage, dass es sich bei den Entscheidungen der Ethik-Kommissionen um behördliche Verwaltungsakte handelt, die vor den Verwaltungsgerichten angefochten werden können (Deutsch, 2006:415). Die Aufgabe der Ethik-Kommissionen besteht nicht in einer ethischen Bewertung, sondern in der Prüfung abschließend umschriebener rechtlicher Versagungskriterien (§ 42 I 7 AMG), deren Operationalisierung auf die Expertise unabhängiger Sachverständiger aus unterschiedlichen Disziplinen angewiesen ist (hierzu Fateh-Moghadam/Atzeni, 2009:115, 122 ff.). Da die „Normalbesetzung“ einer Ethik-Kommission in der Regel nicht ausreicht, um die spezifischen Risiken der Gentherapie zu beurteilen, hat die Ethik-Kommission bei einer klinischen Prüfung von Gentherapeutika gemäß § 42 I 6 AMG Sachverständige beizuziehen oder Gutachter anzu-

37 Vgl. bereits BLAG, 1998a:40; kritisch, aber wohl etwas praxisfern Voß, 2005:49f.

38 Vgl. etwa für Berlin: EKG Berlin und die auf dieses gestützte VO EKG Berlin. Dazu Schlette, 2006. Für Bayern: §§ 29a–g GDVG. Zum Entwurf einer Leitlinie zur Guten Klinischen Praxis bei klinischen Prüfungen mit neuartigen Therapien der Europäischen Kommission vgl. Schübler-Lenz/Schneider, 2010:70f.

39 Zum Ganzen Sander, 2006: Erl. zu § 42; dort auch zu den verfassungsrechtlichen Bedenken gegen die Einrichtung der Ethik-Kommissionen bei den Landesärztekammern (§ 42 Erl. 8).

fordern.⁴⁰ Die Frist für die Entscheidung über den Antrag verlängert sich in diesen Fällen gemäß § 42 I 9 AMG in Verbindung mit § 8 IV GCP-VO auf 180 Tage. Mit Blick auf das Genehmigungsverfahren des Paul-Ehrlich-Instituts als zuständiger Bundesoberbehörde ist auf folgende Besonderheiten für die klinische Prüfung von Gentherapeutika hinzuweisen: Die Genehmigungsfiktion des § 42 II 4 AMG gilt nicht (§ 42 II 7 Nr. 2 AMG); die klinische Prüfung darf nur begonnen werden, wenn eine schriftliche Genehmigung erteilt wurde. Für die Entscheidung über die Genehmigung verlängert sich die Frist der Bundesoberbehörde gemäß § 42 II 8 AMG in Verbindung mit § 9 IV GCP-VO auf 90 Tage; im Falle der Zuziehung von Sachverständigen oder der Anforderung von Gutachtern auf 180 Tage. Soweit das Prüfpräparat gentechnisch veränderte Organismen enthält, ergeht die Entscheidung im Einvernehmen mit dem Bundesamt für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit; die Genehmigung der klinischen Prüfung umfasst in diesem Fall die Genehmigung der Freisetzung dieser GVOs im Rahmen der klinischen Prüfung (§ 9 IV 3 letzter Halbsatz GCP-VO).

5.2.7.3 Materielle Voraussetzungen der §§ 40–42 AMG bei der klinischen Prüfung von Gentherapeutika

Die Zulässigkeit einer klinischen Prüfung von Gentherapeutika kann nur unter Berücksichtigung sämtlicher Umstände des Einzelfalls beurteilt werden. Es ist jedoch möglich und geboten, die Rahmenbedingungen der §§ 40–42 AMG im Hinblick auf die besondere Risikostruktur von klinischen Gentherapiestudien zu konkretisieren. Die Prüfung von Gentherapeutika an nicht einschlägig erkrankten Probandinnen und Probanden ist aufgrund ihrer Risiken gegenwärtig nicht vertretbar (a). Gentherapeutische Forschung wird daher in der Regel mit Patientinnen und Patienten durchgeführt, „die an einer Krankheit leiden, zu deren Behebung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll“, so dass sich die Zulässigkeit regelmäßig nach den besonderen Voraussetzungen des § 41 AMG richtet, der die allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG modifiziert. Im Anwendungsbereich des § 41 AMG ist seit der 12. AMG-Novelle

40 Die früher übliche Beratung durch die Kommission Somatische Gentherapie des wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer wurde durch einen Beschluss der Bundesärztekammer vom Oktober 2004 wegen ungeklärter Haftungsfragen nach der 12. AMG-Novelle bis auf Weiteres ausgesetzt. Die nunmehr vom Gesetz vorgeschriebene Beteiligung unabhängiger Sachverständiger bzw. Gutachter im Rahmen der Verfahren der gesetzlich zuständigen Ethik-Kommissionen ist aus rechtsstaatlichen Gründen ohnehin vorzugswürdig.

danach zu differenzieren, ob es sich um ein heilkundliches Experiment handelt, bei dem die Teilnehmerinnen und Teilnehmer selbst einen potenziellen therapeutischen Nutzen haben (b) oder um ein gruppennütziges, rein wissenschaftliches Experiment (c).

a) Rein wissenschaftliches Experiment mit nicht einschlägig erkrankten Probanden gemäß § 40 AMG

Es entspricht allgemeiner Auffassung, dass die Anwendung von Gentherapeutika bei gesunden Probanden weder ethisch noch rechtlich vertretbar im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG ist (Voß, 2005:60f.; DFG, 2007:10f.; Hacker et al., 2009:76). Die hart paternalistische⁴¹ Voraussetzung des vertretbaren Risiko-Nutzen-Verhältnisses in § 40 I 3 Nr. 2 AMG beruht im Wesentlichen auf einer Abwägung der objektiven Gesundheitsgefahren für die Probandinnen und Probanden mit dem zu erwartenden Fortschritt für die Heilkunde (Deutsch/Lippert, 2007:§ 40 Rn. 8). Ungeachtet der Verhältnisstruktur dieser Abwägung werden der Versuchsbehandlung hier durch absolute Grenzen gesetzt. Die Heranziehung gesunder Menschen zu Arzneimittelstudien kommt überhaupt nur dann in Betracht, wenn die damit verbundenen Belastungen gering und vorübergehend und nicht mit ernsthaften Gefahren für die Gesundheit verbunden sind.⁴² Die beschriebenen Risiken des Einsatzes von Gentherapeutika sind so hoch, dass sie allein durch einen potenziellen Nutzen für die Allgemeinheit nicht aufgewogen werden können. Zum gegenwärtigen Zeitpunkt gilt dies ungeachtet ihres durchaus unterschiedlichen Risikopotenzials für alle Ansätze der somatischen Gentherapie.

b) Heilkundliches Experiment mit einschlägig erkrankten Patienten gemäß §§ 41, 40 AMG

§ 41 AMG modifiziert die allgemeinen Voraussetzungen des § 40 AMG unter der besonderen Berücksichtigung der Situation kranker Menschen.⁴³ Der besonderen Schutzwürdigkeit kranker Personen trägt § 41 AMG einerseits durch Erleichterungen, andererseits durch Verschärfungen gegenüber den Voraussetzungen des § 40 AMG Rechnung.⁴⁴ Die Teilnahme an klini-

41 Zur Unterscheidung von hartem und weichen Paternalismus vergleiche Fateh-Moghadam, 2008:26ff. sowie Fateh-Moghadam, 2010:24ff.

42 Vergleiche auch Deutsch/Lippert, 2007:§ 40 Rn. 8.

43 So BayObLG NJW 1990:1552–1553 unter Hinweis auf die amtliche Gesetzesbegründung. Zur Schutzbedürftigkeit auch Laufs/Uhlenbruck, 2002:§ 130 Rn. 9. Dies gilt auch nach der 12. AMG-Novelle, die an der Grundsystematik der §§ 40, 41 AMG festhält (Vergleiche Bundesregierung, 01.12.2003:29; dazu Oswald, 2010:705f.).

44 So auch BayObLG NJW 1990:1552–1553.

schen Studien wird einschlägig Erkrankten zunächst insofern erleichtert, als sie minderjährigen und nicht-einwilligungsfähigen Personen in einem weiteren Umfang ermöglicht wird. Zudem kann der potenzielle individuelle therapeutische Nutzen einschlägig erkrankter Patientinnen und Patienten das Eingehen höherer Risiken rechtfertigen als bei gesunden Probanden. Die zentrale Verschärfung gegenüber § 40 AMG besteht demgegenüber darin, dass ein heilkundliches Experiment mit erkrankten Personen nur dann zulässig ist, wenn es im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG (volljährige Personen) beziehungsweise § 41 II 1 Nr. 1 AMG (minderjährige Personen) medizinisch indiziert ist: Der gentherapeutische Versuch muss *angezeigt* sein, um das Leben des Kranken zu retten, seine Gesundheit wiederherzustellen oder sein Leiden zu erleichtern. Das medizinisch indizierte heilkundliche Experiment bleibt, ungeachtet der Öffnung des § 41 AMG für gruppennützige Experimente über § 41 I 1 Nr. 2 und II 1 Nr. 2 AMG, das Leitbild des § 41 AMG. Unklar ist, welche Anforderungen an das Vorliegen der Indikation zu stellen sind. Einerseits müssen diese Anforderungen geringer sein als diejenigen für die medizinische Indikation bei Standardbehandlungen, andererseits kann es nicht ausreichen, dass das zu prüfende Gentherapeutikum zur Behandlung der Krankheit des Patienten angewendet werden soll. Andernfalls hätte § 41 I 1 Nr. 1 AMG („angezeigt sein“) keine eigenständige Bedeutung, gegenüber der allgemeinen Voraussetzung des § 41 I 1 AMG, dass das Arzneimittel bei einer Person angewendet werden soll, die an einer Krankheit leidet, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll. Zudem ist zu beachten, dass die verminderten Schutzstandards des § 41 AMG, insbesondere die Möglichkeit der Behandlung von Minderjährigen und Nicht-Einwilligungsfähigen, nur dann gerechtfertigt sind, wenn mit dem Therapieversuch realistische Heilungschancen verbunden sind.⁴⁵ Die Prüfung der Indikationsstellung erfordert daher eine *Risiko-Nutzen-Abwägung* in Bezug auf die Gesundheitsschancen der individuellen Patientinnen und Patienten (Abwägung der Vor- und Nachteile hinsichtlich desselben Rechtsguts). Es müssen konkrete Anhaltspunkte für die Wirksamkeit des Präparats vorliegen und das Risiko der Anwendung des Prüfpräparats darf nicht außer Verhältnis zum potenziellen Nutzen *für die Patientinnen und Patienten* stehen. Das

45 So im Ergebnis auch Schiwy, 2002:§ 41 Rn. 3 f.: „Eine Prüfung am kranken Menschen ist nur zulässig, wenn für diesen damit ein Vorteil verbunden ist. [...] Allein das Streben nach wissenschaftlichem Fortschritt [...] vermag Experimente an kranken Menschen nicht zu rechtfertigen.“

Erfordernis der Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG modifiziert insoweit die allgemeine Voraussetzung der Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG.

Hieraus lassen sich folgende Eckpunkte für die rechtliche Prüfung ableiten: Zunächst müssen Anhaltspunkte für die potenzielle Wirksamkeit der Therapie durch bereits durchgeführte klinische Prüfungen am Menschen oder, im Falle von „First-in-man-Studien“ (Phase-I-Studien), mindestens durch Tierversuche und sonstige experimentelle Ergebnisse der Grundlagenforschung nachgewiesen sein. In diesem Zusammenhang gewinnen die Standards der so genannten *translationalen Medizin* zunehmend an Bedeutung.⁴⁶

Die konkrete Risiko-Nutzen-Abwägung hinsichtlich der Anwendung des Prüfpräparats hat sich an zwei Parametern zu orientieren: Zum einen ist die konkrete *Gefährlichkeit des Gentherapeutikums* zu ermitteln, die sich je nach verwendetem Vektor erheblich unterscheiden kann. So wird das Risiko nicht viraler Vektoren oder vermehrungsunfähiger viraler Vektoren, die nur eine vorübergehende und lokale Zellmodifizierung, aber keine chromosomale Integration bewirken als eher gering eingeschätzt.⁴⁷ Die Risiken gentherapeutischer Verfahren mit inserierenden Vektorsystemen sind dagegen regelmäßig äußerst hoch.⁴⁸ Daneben ist auch zu berücksichtigen, ob ein in-vivo-Gentransfer geplant ist, bei dem die Genvektoren direkt in den Körper des Patienten eingebracht werden oder ein ex-vivo-Gentransfer, bei dem Körperzellen des Patienten im Labor mit dem Vektor genetisch verändert werden und anschließend wieder dem Körper verabreicht werden (DFG, 2007:14f.). Die Risikobewertung der somatischen Gentherapie kann daher nicht pauschaliert erfolgen, sondern muss für jede beantragte gentherapeutische Studie unter Berücksichtigung des jeweils verwendeten Vektortyps und des konkreten Studiendesigns individuell durchgeführt werden.

Der zweite relevante Parameter ist der *potenzielle Nutzen* für die teilnehmenden Patientinnen und Patienten. Der Patientennutzen ist unter Berücksichtigung des gegenwärtigen Allgemeinzustandes und der voraussichtlichen Entwicklung der Grunderkrankung mit und ohne Anwendung des Gentherapeutikums zu ermitteln. Dabei sind etwa zur Verfügung stehende

46 Translationale Medizin bezeichnet die Schnittstelle zwischen präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung; sie beschäftigt sich mit der Übertragung von in-vitro- beziehungsweise Tiermodellen zur Anwendung beim Menschen. Vgl. dazu Schübler-Lenz/Schneider, 2010:68.

47 DFG, 2007; vgl. aber die Differenzierungen hinsichtlich des Gefahrenpotenzials bei Hacker et al., 2009:67ff.

48 Hacker et al., 2009:71f. („höhere Eingriffstiefe“).

alternative Therapieansätze zu beachten.⁴⁹ Setzt man die beiden Parameter zueinander in Verhältnis ergeben sich folgende Leitlinien für die Risiko-Nutzen-Abwägung bei Gentherapiestudien im Rahmen von § 41 I 1 Nr. 1 AMG:

(1) Der Einsatz hochriskanter, inserierender (zumeist viraler) Gentherapeutika kommt grundsätzlich nur bei Patientinnen und Patienten mit unbehandelt tödlich verlaufenden Krankheiten in Betracht. Dabei kommt es darauf an, ob das Risiko der unbehandelten oder konventionell behandelten Grunderkrankung dasjenige des therapeutischen Eingriffs deutlich überwiegt.⁵⁰ Dies kann etwa bei angeborenen monogenen Immunschwächekrankheiten der Fall sein, wo die Mortalitätsraten bei konventioneller Therapie deutlich höher sein können als bei der ebenfalls hoch riskanten Gentherapie (DFG, 2007:8f.). Mit Blick auf das Kriterium des „unbehandelt tödlichen Verlaufs“ ist auch zu berücksichtigen, ob der Patient zumindest kurz- oder mittelfristig die Perspektive eines Lebens mit *für ihn* hinreichender Lebensqualität (subjektiver Maßstab) besitzt. Befindet sich der Patient durch die konventionelle Behandlung in einem Zustand, der mit geringen Leiden verbunden und nicht akut lebensbedrohlich ist, wird der Einsatz eines hochriskanten Prüfpräparats vielfach nicht angezeigt sein. Allerdings gewinnen hier die Kommunikation mit dem Patienten und dessen Wille in Form seiner eigenen, subjektiven Risiko-Nutzen-Abwägung an Bedeutung. Die Möglichkeit der informierten Zustimmung des Patienten sollte in diesen Fällen nicht über eine zu strikte (paternalistische) Auslegung der Indikationsregelung von vornherein ausgeschlossen werden.

(2) Die Anwendung von Gentherapeutika bei nicht tödlich verlaufenden Krankheiten, insbesondere zur Expression von Antigenen als Impfstoff gegen Infektionskrankheiten, kommt allenfalls dann in Betracht, wenn dabei Vektoren und Verfahren eingesetzt werden, die mit sehr geringen Nebenwirkungsrisiken verbunden sind.⁵¹ Dabei ist ein Vergleich mit den Nebenwirkungsrisiken alternativer Impfstoffe anzustellen. Der Einsatz inserierender viraler Vektorsysteme dürfte in diesen Fällen damit bis auf Weiteres ausgeschlossen sein.

49 Vgl. allg. Sander, 2006:§ 41 Erl. 5 (Vergleich zur Standardbehandlung als Regelvergleichsmaßstab).

50 Zu einer ähnlichen Einschätzung kommen auch Winnacker et al., 2002:37; DFG, 2007:8f. sowie Hacker et al., 2009:76f.

51 So auch die Einschätzung der DFG, 2007:10.

Im Ergebnis folgt für klinische Studien mit Gentherapeutika mit erkrankten Patientinnen und Patienten, dass das Erfordernis der medizinischen Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG eine objektive Schranke begründet, die nicht leicht zu überwinden ist und die für jeden einzelnen Forschungsansatz streng zu prüfen ist. Da die objektive Schranke der medizinischen Indikation auch nicht über die aufgeklärte Zustimmung der Studienteilnehmerinnen und -teilnehmer überwunden werden kann, handelt es sich dabei um eine *hart paternalistische* Regelung des Arzneimittelrechts, die zu einer weitreichenden Beschränkung der Patientenautonomie und der Forschungsfreiheit führt. Seit der 12. AMG-Novelle enthält § 41 I 1 Nr. 2 AMG allerdings eine Durchbrechung des paternalistischen Schutzprinzips für gruppennützige klinische Prüfungen (dazu Sander, 2006:§ 41 Erl. 2).

c) Gruppennütziges Experiment mit einschlägig erkrankten Patienten gemäß §§ 41, 40 AMG

Sofern die Indikation im Sinne von § 41 I 1 Nr. 1 AMG nicht gegeben ist, scheiden zunächst alle Gentherapieversuche mit nicht-einwilligungsfähigen Erwachsenen aus (§ 41 III AMG). Praktisch gilt dies auch für Minderjährige, da gruppennützige Experimente mit dieser Personengruppe gemäß § 41 II 2 Nr. 2 d AMG nur dann in Betracht kommen, wenn sie mit einer *minimalen Belastung* und einem *minimalen Risiko* verbunden sind.⁵² Gentherapeutische Verfahren mit minimalem Risiko existieren aber derzeit nicht.

Gruppennützige Gentherapieversuche könnten demnach allenfalls für die Gruppe der einschlägig erkrankten, einwilligungsfähigen Erwachsenen eine Rolle spielen (§ 41 I 1 Nr. 2 AMG). Es ist indes kaum ein Fall denkbar, bei dem die Anwendung von Gentherapeutika trotz Fehlens der medizinischen Indikation über das Merkmal des Gruppennutzens gerechtfertigt werden könnte.⁵³ § 41 I 1 Nr. 2 AMG eröffnet zunächst einmal die Möglichkeit, einschlägig erkrankte Personen im Kontrollarm einer klinischen Prüfung mit *Placebo* zu behandeln.⁵⁴ Die Anwendung von Gentherapeutika ohne medizinische Indikation wird über § 41 I 1 Nr. 2 AMG

52 § 41 II 1 Nr. 2d AMG lässt insoweit vor allem die Prüfung von Diagnostika und Vorbeugemitteln sowie (unter bestimmten Voraussetzungen) die Verabreichung von Placebos zu.

53 Generelle Kritik am Kriterium des Gruppennutzens bei von Freier, 2003:613; dazu Sander, 2006:§ 41 Erl. 10.

54 Dies war vor der 12. AMG-Novelle zweifelhaft, da die reine Placebo-Applikation nach dem Wortlaut von § 41 AMG a. F. (entsprechend § 41 I 1 Nr. 1 AMG) nicht für den individuellen Patienten indiziert sein konnte; dazu Oswald, 2010:715f.

dagegen schon deshalb nicht gerechtfertigt, weil die auch im Rahmen von gruppennützigen Experimenten erforderliche Risiko-Nutzen-Abwägung im Sinne von § 40 I 3 Nr. 2 AMG negativ ausfällt: Solange die Anwendung von Gentherapeutika bei gesunden Probandinnen und Probanden aufgrund des unvertretbar hohen Risikos und unabhängig von dem zu erwartenden Nutzen für die Heilkunde als unzulässig angesehen wird (oben a), muss dies auch für die Anwendung bei einschlägig erkrankten Personen gelten, wenn diese keinen individuellen Nutzen haben. Das Merkmal des Gruppennutzens soll nicht das Niveau rechtlich zulässiger Selbstaufopferung erhöhen. § 41 I 1 Nr. 2 AMG liegt nicht der Gedanke zugrunde, dass einschlägig erkrankte Personen höhere Risiken zu Gunsten ihrer Patientengruppe eingehen dürfen sollen als gesunde Personen zu Gunsten der Allgemeinheit. § 41 I 1 Nr. 2 AMG lockert lediglich die paternalistische Indikationsregelung, indem erkrankten Personen die Möglichkeit der Teilnahme an gruppennütziger klinischer Forschung eröffnet wird. Die Vorschrift trägt dem Gedanken Rechnung, dass gerade diejenigen Personen, die an einer Krankheit leiden, zu deren Behandlung das zu prüfende Arzneimittel angewendet werden soll, ein plausibles altruistisches Motiv haben an der Studie auch dann teilzunehmen, wenn sie selbst davon keinen unmittelbaren therapeutischen Nutzen haben. Zudem können bestimmte Erkenntnisse über die Wirkungsweise von Arzneimitteln überhaupt nur an einschlägig erkrankten Personen getestet werden.

Diese Tür zur Teilnahme von erkrankten Personen an nur gruppennützigen Experimenten öffnet § 41 I 1 Nr. 2 AMG aber nur in den Grenzen der Risiko-Nutzen-Abwägung des § 40 I 3 Nr. 2 AMG: Die Risiken und Nachteile einer klinischen Prüfung müssen gegenüber dem Nutzen für die Person, bei der sie durchgeführt werden soll (betroffene Person) und der voraussichtlichen Bedeutung des Arzneimittels für die Heilkunde ärztlich vertretbar sein.⁵⁵ Der direkte Gruppennutzen im Sinne von § 41 I 1 Nr. 2 AMG ist dabei auf der Seite des Nutzens für die Heilkunde zwar zu berücksichtigen, kann aber die Anwendung von hochris-

55 Die Struktur dieser Risiko-Nutzen-Abwägung ist ethisch nicht unproblematisch, weil sie die Gefährdung eines individuellen Rechtsguts gegen einen kollektiven Nutzen abwägt. Wie kann ein hypothetischer Nutzen für die Heilkunde die Bedrohung von Leben und Gesundheit eines Menschen rechtfertigen? Die Legitimation des Humanexperiments ist daher nicht in der Risiko-Nutzen-Bilanz, sondern in der informierten Einwilligung des Probanden zu suchen.

kanten Prüfpräparaten bei Personen, die keinen (potenziellen) eigenen therapeutischen Nutzen davon haben, nicht rechtfertigen.⁵⁶

5.3 Somatische Gentherapie am Ungeborenen

Theoretisch ist denkbar, dass genetische Eingriffe mit therapeutischer Absicht bereits an Embryonen vorgenommen werden. Hier ist zwischen einer Präimplantationsgentherapie und einer Pränatalgentherapie zu unterscheiden.

Eine *Präimplantationsgentherapie* käme zunächst nur im Rahmen einer künstlichen Befruchtung (in-vitro-Fertilisation) in Betracht. Eine solche Therapieoption setzt die Zulässigkeit der Präimplantationsdiagnostik (PID) voraus und ist insoweit eng mit der aktuellen rechtspolitischen Diskussion über eine gesetzliche Regelung der PID verknüpft.⁵⁷ Umgekehrt wirkt sich die Möglichkeit einer Präimplantationsgentherapie ihrerseits auf die Beurteilung der PID aus, da dann die Diagnose eines Gendefekts nicht mehr nur eine Entscheidung über die (Nicht-)Implantation des Embryos ermöglichen würde, sondern auch eine Therapie. Im Hinblick auf einen therapeutischen Eingriff am Embryo in vitro wäre problematisch, dass dieser Eingriff voraussichtlich nicht auf somatische Zellen begrenzt wäre, sondern auch Auswirkungen auf die Keimbahn hätte. Das Verbot der Keimbahntherapie (§ 5 I ESchG) könnte aber in diesem Fall aufgrund der weiten Ausnahmeregelung des § 5 IV Nr. 3 ESchG nicht greifen.

Etwas naheliegender ist die zukünftige Entwicklung einer *Pränatalgentherapie*. Im Anschluss an die vorgeburtliche (pränatale) Diagnostik könnte ein gentherapeutischer Eingriff an dem Embryo vorgenommen werden, der sich im Mutterleib befindet (siehe hierzu Kapitel 4). Diese hypothetische Konstellation wirft besondere Probleme auf, da ein entsprechender expe-

56 Für gruppennützige Experimente gilt stets, dass die Aufklärung einen deutlichen Hinweis auf das Fehlen einer individuellen medizinischen Indikation enthalten muss. Nur so kann der Gefahr begegnet werden, dass sich einschlägig erkrankte Patienten an gruppennützigen Experimenten beteiligen, weil sie sich irrig selbst einen individuellen therapeutischen Vorteil versprechen und die Teilnahme am Experiment gewissermaßen als eine letzte Rettungsmöglichkeit begreifen, die sie objektiv nicht ist.

57 Die Präimplantationsdiagnostik mittels Blastozystenbiopsie an pluripotenten Trophoblasten begründet keine Strafbarkeit nach dem geltenden ESchG, vgl. BGH NJW 2010:2672–2676 mit zustimmender Anmerkung Schroth, 2010a; vgl. auch Schroth, 2010b. Am 07.07.2011 hat der Deutsche Bundestag mit 326 Stimmen den Gesetzentwurf zur Regelung der Präimplantationsdiagnostik (Bundestag-Drucksache 17/5451) verabschiedet. Danach soll die PID künftig eingeschränkt zulässig sein, wenn Paare eine Veranlagung für eine schwerwiegende Erbkrankheit in sich tragen oder bei ihnen mit einer Tod- oder Fehlgeburt zu rechnen ist.

rimenteller Versuch zwangsläufig Embryo und Mutter gefährden würde. Der Embryo wird in vivo, genauer: nach Abschluss seiner Einnistung in der Gebärmutter (Günther et al., 2008: § 2, Rn. 18 f.) und bis zum Beginn der Geburt abschließend über die §§ 218 ff. StGB geschützt, die einer Pränatalgentherapie nicht grundsätzlich entgegenstehen. Die Körperverletzungstatbestände des Strafgesetzbuchs, §§ 223 ff. StGB, schützen den Embryo dagegen nicht vor unsachgemäßer Durchführung pränataler Eingriffe.⁵⁸ Der Embryo wird auch nicht von den Vorschriften über den Schutz des Menschen bei der klinischen Prüfung von Arzneimitteln, §§ 40 ff. AMG, erfasst. Die klinische Prüfung am „Menschen“ im Sinne von § 4 XXIII AMG sowie der Begriff der „Person“ in §§ 40 ff. AMG beziehen sich auf das geborene menschliche Leben, was sich nicht zuletzt daran ablesen lässt, dass die Vorschriften der §§ 40 ff. AMG auf eine pränatale Gentherapie inhaltlich nicht passen, da sie die besondere Beziehung von Embryo und Mutter nicht berücksichtigen (dazu sogleich unten).

Da ein derartiger Eingriff aber notwendig mit einem Eingriff in die körperliche Integrität der Mutter verbunden wäre und Leben und Gesundheit der Mutter durch das Einschleusen von Gentherapeutika gefährdet werden könnten, ist der Schutz der Mutter zu gewährleisten. Dieser Schutz erfolgt zunächst über die §§ 223 ff. StGB, wonach jeder nicht-konsentierter Eingriff in die körperliche Integrität eine strafbare Körperverletzung darstellt (dazu Schroth, 2010b), so dass eine gentherapeutische Behandlung des Embryos ohne die informierte Einwilligung der Mutter nicht in Betracht kommt.

Erfolgt die gentherapeutische Behandlung des Embryos in vivo im Rahmen einer klinischen Prüfung, stellt sich zudem die Frage, ob die besonderen Schutzvorschriften des AMG in Bezug auf die Mutter Anwendung finden. Obwohl das Arzneimittel in diesem Fall genau genommen nicht an der Mutter, sondern am Embryo geprüft wird, erschiene die Anwendung der §§ 40 ff. AMG aufgrund der notwendigen Beteiligung der Mutter aus Schutzwürdigkeitsüberlegungen geboten. Die §§ 40 ff. AMG lassen sich jedoch nicht sinnvoll auf eine Pränatalgentherapie anwenden: Die klinische Prüfung eines Arzneimittels am Embryo im Mutterleib stellt zugleich eine klinische Prüfung beim Menschen im Sinne von § 4 XXIII AMG dar, da sie den Zugriff auf den Körper der Mutter voraussetzt. Da der Begriff der Person im Sinne der §§ 40 und 41 AMG nur die Mutter erfasst, müssten sich die Voraussetzungen nach § 40 AMG

58 Fischer, 2010: § 223 Rn. 2 und Vor § 211–216 Rn. 2. Diskutiert wird insoweit die Notwendigkeit eines Straftatbestandes der pränatalen Embryonenschädigung.

richten, da nicht die Mutter, sondern allein der Embryo an einer Krankheit leidet, zu deren Behebung das Medikament angewendet werden soll. Die besondere Beziehung der Mutter zu dem Embryo bliebe dabei unberücksichtigt. Dies zeigt, dass die Vorschriften des AMG auf eine Pränatalgentherapie nicht passen und diese im Falle ihrer klinischen Anwendung einer gesonderten rechtlichen Regelung bedürfte. Mit Blick auf die Strafvorschriften des AMG (§ 96 Nr. 10 und 11 AMG) verbietet sich eine am Schutzzweck der Vorschriften orientierte, „kreative“ Anwendung der §§ 40, 41 AMG auf die Pränatalgentherapie schon aufgrund des strafrechtlichen Analogieverbotes.

5.4 Gentechnische Eingriffe in die Keimbahn

Alle Formen einer Keimbahntherapie, verstanden als *zielgerichteter* Eingriff in menschliche Keimbahnzellen in therapeutischer Absicht, sind gemäß § 5 I ESchG verboten und strafbar.⁵⁹ § 5 I ESchG kann dabei als Sonderregelung für klinische Prüfungen qualifiziert werden, bei der der Gesetzgeber das Ergebnis der Risiko-Nutzen-Abwägung aufgrund der unabsehbaren Risiken der Keimbahntherapie⁶⁰ im Sinne eines Totalverbots antizipiert hat.⁶¹ Das besondere Risiko der Keimbahntherapie resultiert daraus, dass es bisher nicht gelungen ist, das therapeutische Genmaterial zielgenau in das Erbgut zu integrieren. Jeder Therapieversuch trüge damit zugleich das Risiko neuer genetischer Schädigungen mit möglicherweise gravierenden Folgen für Leben und Gesundheit der betroffenen Person und seiner Nachkommen in sich (Hacker et al., 2009:89f. und 96f.). Geschützt werden nach dieser Lesart die behandelten Patientinnen und Patienten sowie ihre potenziellen Nachkommen, da die Veränderungen des Erbguts bei der Keimbahntherapie auf alle nachfolgenden Generationen übertragen werden. Zudem sind die bisher im Tierversuch angewendeten Verfahren zur Entwicklung der Keimbahntherapie in der Regel mit verbotener verbrauchender beziehungsweise missbräuchlicher Embryonenforschung im Sinne von §§ 1 und 2 ESchG beziehungsweise mit verbotenem Klonen (§ 6 ESchG) verbunden.

59 Zur Keimbahntherapie Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 1 ff.; aus rechtsvergleichender und ethischer Sicht Wagner, 2007; Hacker et al., 2009:78ff.

60 Zu diesen Risiken im Einzelnen Hacker et al., 2009:89f. und 96f.

61 Zur ratio legis vgl. Günther et al., 2008:§ 5, Rn. 3 ff.

Für den Fall, dass künftig sichere und medizinisch sinnvolle Techniken der Keimbahntherapie entwickelt werden, die zudem nicht mit verbrauchender Embryonenforschung verbunden sind, stellt sich die Frage, ob Eingriffe in die menschliche Keimbahn aus fundamental-kategorischen Gründen weiterhin verboten werden sollten.⁶²

Ein fundamental-kategorisches Verbot könnte sich zunächst auf den *Schutz der Menschenwürde* berufen. Bei genauerer Betrachtung erweist es sich aber als kaum haltbar, dass ein in therapeutischer Absicht vorgenommener Eingriff in die Keimbahnzellen eines Patienten dessen eigene Würde, die seiner potenziellen Nachkommen oder die „Gattungswürde“ verletzen könnte.⁶³ Selbst dann, wenn man für die ethische Beurteilung genmedizinischer Eingriffe mit Habermas an das Konzept eines behaupteten moralischen Selbstverständnisses des Menschen im Sinne einer Gattungsethik anknüpfen wollte, folgte hieraus kein zwingendes Argument gegen die Keimbahntherapie. Denn auch Habermas scheint Eingriffe in die Keimbahn in therapeutischer Absicht zumindest dann für legitimierbar zu halten, wenn diese von einem „mindestens kontrafaktisch zu unterstellenden Konsens der möglicherweise Betroffenen selbst abhängig gemacht werden“ (Habermas, 2002:292). Eine Gefährdung des moralischen Selbstverständnisses des Menschen sieht Habermas hier deshalb nicht für gegeben an, da sich der Therapeut – anders als der Designer – zu dem behandelten Lebewesen „auf der Grundlage eines begründet unterstellten Konsenses so verhalten [kann], als sei es schon die zweite Person, die es einmal sein wird“.⁶⁴

Zu diskutieren wäre weiterhin, ob die Gefahr der Förderung einer positiven Eugenik durch verbessernde Eingriffe (*Enhancement*)⁶⁵ ein generelles Verbot der Keimbahnzellentherapie rechtfertigen könnte. Ein diesbezüglicher „Dambruch“ könnte aber auch durch weniger eingreifende gesetzliche Schutzvorkehrungen, etwa durch einen Positivkatalog der Indikationen für einen Keimbahneingriff, verhindert werden (dazu auch Rehmann-Sutter, 2003b:228 f.).

Die Berufung auf den Schutz des „natürlichen“ genetischen Erbes der Menschheit zum Verbot der Keimbahntherapie sieht sich zunächst dem Einwand des naturalistischen Fehl-

62 Starke und schwache ethische Gründe zum Verzicht auf die Keimbahntherapie diskutiert Rehmann-Sutter, 2003b; zur ethischen Problematik auch Mieth, 2003:85f. sowie die medizinische und ethische Abwägung bei Hacker et al., 2009:95ff.

63 Überzeugend bereits Möller, 1999:30ff.; Wagner, 2007:53ff., 83; aus ethischer Sicht Rehmann-Sutter, 2003b:231; zum Argument des Schutzes der Gattungswürde bzw. Gattungsethik vgl. auch Gutmann, 2005 und Seelmann, 2010:212.

64 Habermas, 2002:296; zur grundsätzlichen Kritik am Ansatz von Habermas vgl. Gutmann, 2005.

65 Vor einer solchen Entwicklung warnt eindringlich Habermas, 2002:296ff.

schlusses⁶⁶ ausgesetzt: Es fehlt an einem normativen Begründungsschritt, warum die Natürlichkeit des genetischen Erbes als solche zu schützen sei, zumal wenn diese Natürlichkeit für die Betroffenen in der absehbaren Entwicklung schwerer Erkrankungen besteht. Als strafrechtliches Rechtsgut ist der „Schutz des natürlichen genetischen Erbes der Menschheit“ schon aufgrund seiner inhaltlichen Unbestimmtheit nicht geeignet.

Ein aus ethischer Sicht bedenkenswerter Einwand gegen die Keimbahntherapie besteht nach Rehmann-Sutter in der Möglichkeit der „Veränderung sozialer Beziehungen“ durch die „Technisierung der menschlichen Natur“, insbesondere im Hinblick auf die Einstellung gegenüber Menschen mit Behinderungen (Rehmann-Sutter, 2003b:230). Ein strafrechtliches Verbot der Keimbahntherapie kann indes durch den Hinweis auf hypothetische Realfolgen für ein nicht näher bestimmbares „gesellschaftliches Klima“, das von vielfältigen Faktoren geprägt wird, nicht gerechtfertigt werden. Bei genauerer Betrachtung setzt das Diskriminierungsargument eine behinderten- beziehungsweise krankenfeindliche Einstellung in der Gesellschaft immer schon voraus, da der Schluss von der Möglichkeit der Behandlung oder Prävention genetisch bedingter Krankheiten auf eine Abwertung und Diskriminierung von Personen, die aktuell an einer solchen Krankheit leiden, normativ ganz unplausibel, ja sogar irrational ist. So führt Rehmann-Sutter selbst aus, dass seine Besorgnis an diesem Punkt nicht so groß wäre, „wenn unsere Gesellschaft nicht schon heute abweichendes Leben diskriminierte“ (ebd.). Dies zeigt aber doch nur, dass behindertenfeindlichen Tendenzen auf dem Feld der Gesellschaftspolitik in einer Weise begegnet werden muss, die die Selbstverständlichkeit betont, dass der moralische und verfassungsrechtliche Grundsatz der Lebenswertindifferenz (Art. 2 II 1 in Verbindung mit Art. 1 I GG) unabhängig von den medizinischen Möglichkeiten der Heilung oder Prävention von Erkrankungen gilt.

Die Begründung eines Verbots der Keimbahntherapie aus fundamental-kategorischen Gründen dürfte also schwerfallen.⁶⁷ Es muss jedoch abschließend daran erinnert werden, dass mit der Entwicklung vertretbarer Verfahren der Keimbahntherapie am Menschen aus medizi-

66 Unzulässiger Schluss vom Sein auf das Sollen.

67 I. E. auch Wagner, 2007:95 (insbesondere soweit auch Behandlungen zur Verhinderung schwerer Erbkrankheiten ausgeschlossen werden).

nischer Sicht gegenwärtig nicht zu rechnen ist.⁶⁸ Die hier nicht näher darstellbaren medizinisch-technischen Probleme bei der Entwicklung sicherer Verfahren dürften das Verbot der Keimbahntherapie langfristig rechtfertigen.

5.5 Literaturverzeichnis

5.5.1 Rechtsquellen

Entwurf eines Zwölften Gesetzes zur Änderung des Arzneimittelgesetzes vom 01.12. 2003. In: BT-Drucksache (15/2109). Unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/15/021/1502109.pdf> [12. 10. 2010].

Entwurf eines Gesetzes zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften vom 16. 03. 2009. In: BT-Drucksache (16/12256). Unter: <http://dip21.bundestag.de/dip21/btd/16/122/1612256.pdf> [12. 10. 2010].

Entwurf eines Zusatzprotokolls zum Übereinkommen über Menschenrechte und Biomedizin über biomedizinische Forschung vom 18. 07. 2001. In: CDBI/INF (2001) 5:1–22. Unter: www.jura.uni-augsburg.de/forschung/medizinrecht/medienverzeichnis/pdf_datein_fuer_downloads/forschungsprotokoll.pdf [25. 10. 2010].

Gesetz über den öffentlichen Gesundheits- und Veterinärdienst, die Ernährung und den Verbraucherschutz sowie die Lebensmittelüberwachung (Gesundheitsdienst- und Verbraucherschutzgesetz – GDVG) vom 24. 07. 2003. In: GVBl:452–467. Unter: www.regierung.oberbayern.bayern.de/imperia/md/content/regob/internet/dokumente/bereich5/humanmedizin/gdvg.pdf [12. 10. 2010].

Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln (Arzneimittelgesetz - AMG) vom 21. 10. 2010. In: Bundesgesetzblatt I (2005):3394. Unter: <http://beck-online.beck.de/Default.aspx?vpath=bibdata%2Fges%2FAMG%2Fcont%2FAMG.htm> [25. 10. 2010].

Gesetz zum Schutz von Embryonen (Embryonenschutzgesetz – EschG) vom 13. 12. 1990. In: Bundesgesetzblatt I (1990):2746. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/1a0q/page/jurisw.psml?doc.hl=1&doc.id=BJNR027460990%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=15&showdoccase=1&doc.part=X¶mfromHL=true#BJNR027460990BJNE000600308 [27. 10. 2010].

68 Winnacker et al., 2002:47ff.; Hacker et al., 2009:89f. und 96f. Letztere weisen darauf hin, dass die Präimplantationsdiagnostik (PID) in der Regel die risikoärmere Alternative zur Keimbahntherapie darstellen würde (97f.): Die Durchführung einer – ebenfalls ethisch und rechtlichen umstrittenen – PID wäre zur Überprüfung des Erfolges einer Keimbahntherapie ohnehin erforderlich, vielfach aber eben auch ausreichend und somit eine Alternative zur Keimbahntherapie.

Gesetz zur Änderung arzneimittelrechtlicher und anderer Vorschriften (AMRuaÄndG) vom 17.07.2009. In: Bundesgesetzblatt I (2009):1990–2020. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/10kh/page/jurisw.psm1?doc.hl=1&doc.id=BJNR199000009%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=1&showdoccase=1&doc.part=r¶mfromHL=true#focuspoint [30.09.2010].

Gesetz zur Errichtung einer Ethik-Kommission des Landes Berlin (Ethik-Kommissionsgesetz Berlin – EKG Berlin) vom 07.09.2005. In: GVBl. (2005):466. Unter: <http://beck-online.beck.de/?bcid=Y-100-G-BlnEthKErG> [12.10.2010].

Gesetz zur Regelung der Gentechnik (Gentechnikgesetz - GenTG) vom 16.12.1993. In: Bundesgesetzblatt I (1993):2066–2084. Unter: www.gesetze-im-internet.de/gentg/BJNR110800990.html#BJNR110800990BJNG000101314 [09.09.2010].

Grundgesetz für die Bundesrepublik Deutschland (Grundgesetz – GG) vom 23.05.1949. In: Bundesgesetzblatt I (1949):1. Unter: www.juris.de/jportal/portal/t/1ioj/page/jurisw.psm1?doc.hl=1&doc.id=BJNR000010949%3Ajuris-n00&documentnumber=1&numberofresults=214&showdoccase=1&doc.part=X¶mfromHL=true#focuspoint [27.10.2010].

Richtlinie 2001/20/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Angleichung der Rechts- und Verwaltungsvorschriften der Mitgliedstaaten über die Anwendung der guten klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Humanarzneimitteln vom 04.04.2001. In: Amtsblatt L 121:34–44. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:121:0034:0044:DE:PDF> [09.09.2010].

Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel vom 06.11.2001. In: Amtsblatt L 311:67–128. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:DE:PDF> [09.09.2010].

Richtlinie 2009/120/EG der Kommission vom 14.09.2009 zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG des Europäischen Parlaments und des Rates zur Schaffung eines Gemeinschaftskodexes für Humanarzneimittel im Hinblick auf Arzneimittel für neuartige Therapien vom 14.09.2009. In: ABl. Nr. L 242:3. Unter: www.bmg.gv.at/cms/site/attachments/2/3/8/CH0732/CMS1254141749746/2009_120_eg_rl_neuartige_therapien.pdf [25.10.2010].

Strafgesetzbuch (StGB) vom 13.11.1998. In: Bundesgesetzblatt I (1998):3322. Unter: www.gesetze-im-internet.de/stgb/BJNR001270871.html#BJNR001270871BJNG000102307 [27.10.2010].

Übereinkommen zum Schutz der Menschenrechte und der Menschenwürde im Hinblick auf die Anwendung von Biologie und Medizin vom 04.04.1997. Unter: www.bmj.bund.de/files/-/1137/Biomedizinkonvention.pdf [22.10.2010].

Verordnung über die Anwendung der Guten Klinischen Praxis bei der Durchführung von klinischen Prüfungen mit Arzneimitteln zur Anwendung am Menschen (GCP-Verordnung – GCP-V) vom 03.11.2006. In: BGBl. I (2009):2081. Unter: www.gesetze-im-internet.de/gcp-v/index.html [25.10.2010].

Verordnung über die Ethik-Kommission des Landes Berlin vom 10. 01. 2006. In: GVBl. (2006):26–31. Unter: www.berlin.de/imperia/md/content/lageso/gesundheit/ethik/rvo_ethik.pdf?start&ts=1283420286&file=rvo_ethik.pdf [12. 10. 2010].

Verordnung (EG) Nr. 726/2004 des Europäischen Parlaments und des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Errichtung einer Europäischen Arzneimittel-Agentur vom 31. 03. 2004. In: Amtsblatt L 136:1–33. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0001:0033:DE:PDF> [09. 09. 2010].

Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 des Europäischen Parlaments und des Rates über Arzneimittel für neuartige Therapien und zur Änderung der Richtlinie 2001/83/EG und der Verordnung (EG) Nr. 726/2004 vom 13. 11. 2007. In: Amtsblatt L 324: 121–137. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2007:324:0121:0137:DE:PDF> [09. 09. 2010].

Verordnung (EWG) Nr. 2309/93 des Rates zur Festlegung von Gemeinschaftsverfahren für die Genehmigung und Überwachung von Human- und Tierarzneimitteln und zur Schaffung einer Europäischen Agentur für die Beurteilung von Arzneimitteln vom 22. 07. 1993. In: Amtsblatt L 214:1–21. Unter: <http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=CELEX:31993R2309:DE:HTML> [09. 09. 2010].

5.5.2 Literatur

Alton, E. et al. (2007a): Progress and Prospects. Gene Therapy Clinical Trials (Part 2). In: Gene Ther 14 (22):1555–1563.

Alton, E. et al. (2007b): Progress and Prospects. Gene Therapy Clinical Trials (Part 1). In: Gene Ther 14 (20):1439–1447.

Barbour, V. (2000): The balance of risk and benefit in gene-therapy trials. In: The Lancet 355 (9201):384.

Beck, S. (2006): Enhancement. Die fehlende rechtliche Debatte einer gesellschaftlichen Entwicklung. In: MedR 24 (2):95–102.

Bender, B. et al. (2000): Umweltrecht. Heidelberg.

Bröcker, E.-B. (1999): Gentherapie. Welche Chancen und Risiken sind mit den molekularbiologischen Behandlungsverfahren in der Medizin verbunden? In: Hallek, M./Winnacker, E.-L. (Hrsg.): Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie. München:9–17.

BLAG (1998a) = Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“: Abschlussbericht der BLAG „SG“ 1997. In: Bundesanzeiger 50 (80a).

BLAG (1998b) = Bund-Länder-Arbeitsgruppe „Somatische Gentherapie“: Zusammenfassung. In: NJW 51 (37):2728–2729.

- Deutsch, E. (2006):** Das neue Bild der Ethikkommission. In: MedR 24 (7):411–416.
- Deutsch, E./Lippert, H.-D. (Hrsg.) (2007):** Kommentar zum Arzneimittelgesetz (AMG). Berlin.
- DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft:** Entwicklung der Gentherapie. Senatskommission für Grundlagen der Genforschung. Weinheim.
- Dwenger, A. et al. (2010):** Verordnung (EG) Nr. 1394/2007 über Arzneimittel für neuartige Therapien. Umsetzung in innerstaatliches Recht. In: Bundesgesundheitsblatt 53 (1):14–19.
- Fateh-Moghadam, B. (2008):** Die Einwilligung in die Lebendorganspende. Die Entfaltung des Paternalismusproblems im Horizont differenter Rechtsordnungen am Beispiel Deutschlands und Englands. München.
- Fateh-Moghadam, B. (2010):** Grenzen des Paternalismus. Blinde Flecken der liberalen Paternalismuskritik. In: Fateh-Moghadam, B. et al. (Hrsg.): Grenzen des Paternalismus. Ulrich Schroth zum 60. Geburtstag. Stuttgart:21–47.
- Fateh-Moghadam, B./Atzeni, G. (2009):** Ethisch vertretbar im Sinne des Gesetzes. Zum Verhältnis von Ethik und Recht am Beispiel der Praxis von Forschungs-Ethikkommissionen. In: Vöneky, S. et al. (Hrsg.): Legitimation ethischer Entscheidungen im Recht. Interdisziplinäre Untersuchungen. Berlin/Heidelberg: 114–143.
- Fischer, T. (Hrsg.) (2010):** Strafgesetzbuch und Nebengesetze. München.
- Graumann, S. (2003):** Die somatische Gentherapie in der Krise. Kritische Fragen an ein experimentelles Therapiekonzept. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:117–133.
- Günther, H.-L. et al. (2008):** Embryonenschutzgesetz. Juristischer Kommentar mit medizinisch-naturwissenschaftlichen Einführungen. Stuttgart.
- Gutmann, T. (2005):** ‚Gattungsethik‘ als Grenze der Verfügung des Menschen über sich selbst? In: van den Daele, W. (Hrsg.): Biopolitik. Sonderheft. Berlin:235–264.
- Habermas, J. (2002):** Replik auf Einwände. In: DZPhil 50 (2):283–298.
- Hacker, J. et al. (2009):** Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie. Berlin.
- Hopkins, J. (2000):** US faces ethical issues after gene therapy death. In: BMJ 320 (7235):602.
- Hucho, F. et al. (2008):** Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.
- Laufs, A./Uhlenbruck, W. (2002):** Handbuch des Arztrechts. Zivilrecht, Öffentliches Recht, Vertragsarztrecht, Krankenhausrecht, Strafrecht. München.

Leonhardt, H. (2001): Die Bedeutung der Epigenetik in der Gen-Medizin. In: Raem, A. M. et al. (Hrsg.): Genmedizin. Eine Bestandsaufnahme. Berlin:111–118.

Lewontin, R. C. (2002): Die Dreifachhelix. Gen, Organismus und Umwelt. Berlin.

Mieth, D. (2003): Zur ethischen Problematik gentherapeutischer Ansätze in der gegenwärtigen Medizin. In: Eberhard-Metzger, C. et al. (Hrsg.): Gentherapie: Hoffnungen und Hindernisse. Potsdam:76–92.

Möller, J. (1999): Die rechtliche Zulässigkeit der Gentherapie insbesondere unter dem Aspekt der Menschenwürde. In: Hallek/M. Winnacker, E.-L. (Hrsg.): Ethische und juristische Aspekte der Gentherapie. München:27–53.

FAZ.NET (2006): Medizin. Gentherapie versagt. 23.05.2006. Unter: www.faz.net/s/Rub8E1390D3396F422B869A49268EE3F15C/Doc~EA059A826961B44078624BFF002127027~ATpl~Ecommon~Scontent.html [06.09.2010].

FAZ (2007) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Gen- und Stammzelldoping. Muskulärer Jungbrunnen. 25.07.2007. Unter: www.faz.net/s/RubCBF8402E577F4A618A28E1C67A632537/Doc~ED5E33C931E0C4CC28317B86C3B80D09F~ATpl~Ecommon~Scontent.html [06.08.2010].

Oswald, K. (2010): Heilversuch, Humanexperiment und Arzneimittelforschung. Eine systematische Einordnung humanmedizinischer Versuchsbehandlungen aus strafrechtlicher Sicht. In: Roxin, C./Schroth, U. (Hrsg.): Handbuch des Medizinstrafrechts. Stuttgart:669–728.

Rehmann-Sutter, C. (2003a): Keimbahnveränderungen als Nebenfolge? Ethische Überlegungen zur Abgrenzbarkeit der somatischen Gentherapie. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:187–205.

Rehmann-Sutter, C. (2003b): Politik der genetischen Identität. Gute und schlechte Gründe auf die Keimbahntherapie zu verzichten. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:225–236.

Sander, A. (Hrsg.) (2006): Arzneimittelrecht. Kommentar für die juristische und pharmazeutische Praxis zum Arzneimittelgesetz mit Hinweisen zum Medizinproduktegesetz. Stuttgart.

Schiwy, P. (Hrsg.) (2002): Deutsches Arzneimittelrecht. Sammlung des gesamten Arzneimittelrechts des Bundes und der Länder. Sternberg.

Schlette, V. (2006): Ethik und Recht bei der Arzneimittelprüfung. Landesrechtliche Ethik-Kommissionen nach der 12. AMG-Novelle und die unfreiwillige Vorreiterrolle des Landes Berlin. In: NVwZ 25 (7):785.

Schroth, U. (2010a): Anmerkung zu BGH NJW 2010, 2672. In: NJW 63 (36):2676–2677.

Schroth, U. (2010b): Stammzellenforschung und Präimplantationsdiagnostik aus juristischer und ethischer Sicht. In: Roxin, C./Schroth, U. (Hrsg.): Handbuch des Medizinstrafrechts. Stuttgart:530–568.

- Schübler-Lenz, M./Schneider, C. K. (2010): Klinische Prüfung mit Arzneimitteln für neuartige Therapien. In: Bundesgesundheitsblatt 53 (1):68–74.
- Seelmann, K. (2010): Menschenwürde als Würde der Gattung. Ein Problem des Paternalismus? In: Fateh-Moghadam, B. et al. (Hrsg.): Grenzen des Paternalismus. Ulrich Schroth zum 60. Geburtstag. Stuttgart: 206–219.
- Sisti, D./Caplan, A. L. (2003): 'Back to basics' in der Post-Gelsinger-Ära. Ethik und Aufsicht der Gentherapieforschung seit dem Todesfall von J. Gelsinger. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:135–149.
- Tanne, J. (2007): US gene therapy trial is to restart, despite patient's death. In: BMJ 335:1172–1173.
- Vesting, J.-W. (1997a): Ärztliches Standesrecht. Instrumentarium zur Regelung der Gentherapie? In: NJW 50 (24):1605–1608.
- Vesting, J.-W. (1997b): Somatische Gentherapie. Regelung und Regelungsbedarf in Deutschland. Baden-Baden.
- Vesting, J.-W. (1997c): Somatische Gentherapie. Regelung und Regulierungsbedarf in Deutschland. In: ZRP 30 (1):21–26.
- von der Leyen, H. E. et al. (Hrsg.) (2005): Gentherapie und Biotechnologie. Ansätze zu neuen Therapieformen in der Medizin. Stuttgart.
- von Freier, F. (2003): Kindes- und Patientenwohl in der Arzneimittelforschung - Anmerkung zur geplanten Novellierung des AMG. In: MedR 21 (11):610–617.
- Voß, L. (2005): Produktsicherheit bei Erforschung somatischer Gentherapie. Baden-Baden.
- Wagner, D. (2007): Der gentechnische Eingriff in die menschliche Keimbahn. Rechtlich-ethische Bewertung. Frankfurt a. M.
- Wagner, H./Morsey, B. (1996): Rechtsfragen der somatischen Gentherapie. In: NJW 49 (24):1565–1570.
- Winnacker, E.-L. et al. (Hrsg.) (2002): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.
- Winter, S. F. (2001): Was ist Genmedizin? Eine Einführung. In: Winter, S. F. et al. (Hrsg.): Genmedizin und Recht. Rahmenbedingungen und Regelungen für Forschung, Entwicklung, Klinik, Verwaltung. München: 1–51.

6. Forschungsethische Aspekte der Gentherapie

6.1 Genetisches Wissen und verändernde Eingriffe in das menschliche Genom

Die moderne Genetik und die Humangenomforschung haben unser Leben nachhaltig verändert. Unser Selbstverständnis wurde durch sie beeinflusst, insofern sie uns neu nachdenken lassen über unsere Verwandtschaft und Ähnlichkeit mit anderen Lebewesen und über das Verhältnis von Erbschaft und Eigenleistung des Individuums. Doch das genetische Wissen hat nicht nur die Funktion eines Orientierungswissens; es tritt vor allem als ein Handlungswissen in Erscheinung, welches uns in die Lage versetzen kann, Diagnosen zu verbessern, Prädiktionen zu ermöglichen und die Grundlage für korrigierende Eingriffe zu bieten. Allerdings reichen hier die Erwartungen viel weiter als die Möglichkeiten, die schon zur Hand sind. Dies gilt besonders für die Gentherapie, welche trotz langer Phasen der Vorbereitung immer noch weitgehend Programm und nicht gängige ärztliche Praxis ist.

6.2 Das Konzept der somatischen Gentherapie

Ein gezielter Eingriff in das menschliche Genom konnte nur dann einer reflektierten positiven Bewertung zugänglich werden, wenn den durch Eugenik und nationalsozialistische Rassenhygiene genährten Besorgnissen, das genetische Wissen könnte beim Menschen in züchterischer Absicht angewandt werden, durch eine Differenzierung zwischen legitimen und illegitimen Eingriffen Rechnung getragen werden konnte (siehe auch Kapitel 7). Hierzu wurden zwei Unterscheidungen entwickelt, von denen man wichtige Orientierungen bei der normativen Beurteilung erwartete (vgl. Anderson, 1989; Walters, 1991:267; Anderson/Friedmann, 1995). Dies ist zum einen die Unterscheidung zwischen Eingriffen in die Keimbahn und somatischen Interventionen sowie zum anderen die Differenzierung zwischen Krankheitstherapie und Verbesserung (Enhancement) (vgl. Walters, 1991:267; Fuchs, 1998; Graumann, 2000:231).

Im Anschluss an die Keimplasmatheorie von August Weissmann aus dem Jahre 1885 versteht man unter der Keimbahn die Abfolge jener Zellen bei Tieren und Menschen, die sich von der befruchteten Eizelle (Zygote) im Laufe der Individualentwicklung über die Keimdrüsen zu den Keimzellen (Eizellen und Spermien) erstreckt.¹ Die Zellen der Keimbahn sind bedeutsam, weil Mutationen in der Keimbahn anders als Mutationen im somatischen Gewebe an die Nachkommen weitergegeben werden. Unter dem Gesichtspunkt der Vermeidung unkalkulierbarer Gefahren schien die Keimbahnintervention entweder illegitim oder zumindest auf dem Stand der erreichten Kenntnisse und technischen Fähigkeiten nicht zu rechtfertigen (vgl. Honnefelder, 1996:386). Der verbessernde Eingriff, so die Annahme, weise zumindest eine deutlich geringere Plausibilität auf als die gezielte Therapie einer schweren Krankheit.² Durch die beiden Differenzierungen lassen sich insgesamt vier Handlungstypen unterscheiden.

Abbildung 1: Handlungstypen einer Gentransfers

Ziele \ Eingriffe	in Körperzellen (somatisch)	in Keim(bahn)zellen
Therapie und Prävention von Krankheiten	1	2
Steigerung von Fähigkeiten und Anlagen	3	4

Auch wenn die Diskussion darüber, ob sich Bedingungen aufzeigen lassen, unter denen der Keimbahneingriff oder genetisches Enhancement legitimiert wären, weitergeführt wird, so haben doch die beiden Unterscheidungen einen Konsens darüber vorbereitet, dass der therapeutische somatische Eingriff, also der Handlungstyp 1 der Graphik, als prinzipiell ethisch legitim gelten kann. Er verfolgt ein hochrangiges Ziel mit zulässigen Mitteln. Dieser Konsens ist getragen durch die Annahme, dass die somatische Gentherapie auch in ethischer Hinsicht als eine Erweiterung des vorhandenen therapeutischen Spektrums angesehen werden muss (vgl. Fletcher, 1992:22;

1 Unter Entwicklungsbiologen herrscht allerdings keine vollständige Einigkeit über die Verwendung des Begriffs. Zudem ist empirisch in den verschiedenen Spezies die Unüberschreitbarkeit der Grenze zwischen Soma und Keimbahn nicht immer geklärt.

2 Anderson, 1989 sowie hinsichtlich der Abgrenzung von Prävention und Enhancement Juengst, 1997.

Honnefelder, 1996:383f.; Walters/Palmer, 1997:36; Fuchs, im Erscheinen). Für sie gelten somit ähnliche Kriterien wie für das Vorgehen in sonstigem medizinischen Neuland.

Man hat diese Betrachtungsweise treffend als „gene therapy as extension view“ bezeichnet. Entsprechend lautete die Einschätzung durch die *Benda-Kommission* in Deutschland: „Ein Gentransfer in somatische Zellen unterscheidet sich in der ethischen Bewertung grundsätzlich nicht von einer Organtransplantation. Im Versuchsstadium wirft er die gleichen Fragen auf wie – unter Umständen risikobelastete – Neulandoperationen.“³ Wie die deutsche Benda-Kommission hat auch die *President's Commission for the Study of Ethical Problems in Medicine and Behavioral Research* in den USA 1982 die Analogie zwischen Gentherapie und Transplantation gezogen (vgl. dazu Paslack, 2009:73). Allgemeiner spricht das *Office of Technology Assessment* (OTA) in einer Stellungnahme von 1984 von einer „extension of present methods of therapy“ (OTA, 1984:47).

Diesem „gene therapy as extension view“ müssen grundsätzlich auch jene Positionen zugeordnet werden, die besondere ethische Probleme der somatischen Gentherapie konstatieren, „besonders“ aber nicht im Sinne von „exklusiv“, sondern im Sinne von „signifikant“ verstanden wissen wollen (vgl. Mieth, 1997:206). Zu solchen signifikanten, aber nicht exklusiven Merkmalen lässt sich der Hinweis zählen, dass die somatische Gentherapie ein technisch besonders kompliziertes und mit Unsicherheiten verbundenes Verfahren ist (vgl. Kimmelman, 2008), dessen Implementierung das Zusammenwirken vieler Institutionen und Personen verlangt (vgl. Klein, 2003:198; Kimmelman, 2008), wie auch der Hinweis, die Gentherapie sei in vielen Varianten im Unterschied zu vielen, wenngleich nicht allen konventionellen Therapieverfahren irreversibel (vgl. Klein, 2003:197f.).

6.3 Forschungsethische Prinzipien und ihre Anwendung auf die klinische Erprobung der somatischen Gentherapie

Mit den Überlegungen zur Legitimität der Ziele und zur prinzipiellen Legitimität der Mittel bei der somatischen Gentherapie war festgelegt, dass das zu Grunde zu legende Paradigma das der Forschung am Menschen sei. Daraus folgte zugleich, dass für die somatische Gentherapie in ihrer experimentellen Phase die für die Forschung am Menschen insgesamt seit dem 19. Jahr-

3 Siehe Bundesminister für Forschung und Technologie/Bundesminister der Justiz, 1985:44.

hundert intensiv diskutierten ethischen Prinzipien maßgeblich sein müssten (vgl. Heinrichs, 2006:12–31). Allerdings entstanden erst langsam in der zweiten Hälfte des 20. Jahrhunderts Verfahren, durch die im Alltag der medizinischen Forschung die Durchsetzung dieser Prinzipien sichergestellt werden konnte. Die ersten experimentellen Versuche zur Gentherapie fielen damit in eine Phase der Forschungsethik, in der die Arbeit von medizinischen Forschungsethikkommissionen erst in ihren Anfängen stand und noch wenige Routinen für die Beurteilung außergewöhnlicher Fälle entwickelt waren.

Über eine lange Zeit wurden in vielen Teilen der Welt klinische Versuche zur somatischen Gentherapie unternommen, die keine nachweisbaren Heilungserfolge zeigten.⁴ Die Gentherapieforschung enttäuschte die hochgesteckten Erwartungen. Allerdings schien lange auch das Gefahrenpotenzial gering zu sein (vgl. Graumann, 2000:74–89; Trasher, 2005:440). Die Einschätzung diesbezüglich musste korrigiert werden, als im September 1999 der 18-jährige Jesse Gelsinger starb, nachdem ihm im Rahmen einer experimentellen Studie wenige Tage zuvor eine hohe Dosis von adenovirale Vektoren injiziert wurde.⁵ Als erster schwerer Zwischenfall bei einer Gentherapiestudie rief Gelsingers Tod viele kritische Fragen nach der Planung der Studie, nach der Auswahl der Teilnehmer und ihrer Aufklärung, nach der Zusammenarbeit der wissenschaftlichen und der ethischen Kontrollgremien und nach der Unabhängigkeit der Personen in diesen Gremien hervor (vgl. Sisti/Caplan, 2003).

Kurze Zeit später allerdings konnte über erste gentherapeutische Heilungserfolge berichtet werden. Salima Hacein-Bey-Abina, Marina Cavazzano-Calvo und Alain Fischer hatten am Pariser Necker-Hospital Kinder behandelt, die an der schweren und meist im frühen Kindesalter tödlichen Immunschwäche SCID-X1 litten. Fischers Team hatte diesen Patienten hämatopoetische Stammzellen entnommen und in diesen Zellen durch retroviralen Gentransfer den genetischen Fehler korrigiert (Cavazzano-Calvo et al., 2000:669–672). Gegenüber früheren

4 Vgl. Fuchs, 2005 sowie sehr detailliert Steinbrook, 2008.

5 Diese Vektoren trugen ein Gen, von dem man sich die Heilung eines schweren Defekts erhoffte, der den Harnstoffwechsel beeinträchtigt und schon im frühen Kindesalter zum Tode führen kann. Gelsinger nahm freiwillig an der Studie teil, in welcher es, wie in Phase I-Studien üblich, um die Prüfung der Toxizität ging. Er litt selbst an dem den Harnstoffwechsel beeinträchtigenden Mangel des Enzyms Ornithin-Transcarbamylase in der Leber, um dessen Behebung es in weiteren Phasen der Studie gehen sollte. Gelsinger war zwar nicht ohne Beschwerden, doch waren bei ihm die Symptome der Krankheit weitgehend unter Kontrolle; eine Lebensbedrohung ging von ihr nicht aus. Jesse Gelsinger starb an der Immunreaktion gegen die injizierten adenoviralen Vektoren.

Bemühungen schien die Nutzung des Stammzelltransfers in Verbindung mit der genetischen Korrektur eine Verbesserung der Heilungsaussichten zu bedingen. Bald darauf wurden weitere Ergebnisse zu Studien in Mailand und London publiziert, welche die Wirksamkeit der somatischen Gentherapie bei erblichen Erkrankungen des Immunsystems auf der Basis adulter Stammzellen demonstrieren. Jedoch wurde die Hoffnung der Patienten und ihrer Angehörigen bald durch die Diagnose von ungewöhnlichen Leukämien gedämpft, die bei einigen der Pariser Patienten mit SCID-X1 auftraten (dazu auch DFG, 2007:15f.). Insgesamt musste in Paris über vier Fälle auftretender Leukämien berichtet werden, in London über einen weiteren Fall. Mit jedem einzelnen Fall verändert sich nicht nur das Verhältnis zwischen problemfrei geheilten Patienten und Patienten mit zu behandelnden iatrogenen Leukämien in negativer Weise, sondern das teilweise späte Auftreten der Leukämien bereitet auch Sorgen bezüglich der anderen Patienten (vgl. Baum, 2007:1). Das Problem der Insertionsmutagenese, welches nach den inzwischen erfolgten Prüfungen als ursächlich erwiesen wurde (Hacein-Bey-Abina et al., 2008), erscheint damit als ein sehr grundsätzliches Problem (vgl. Fuchs im Erscheinen). Da Retroviren nämlich an einer zufälligen oder scheinbar zufälligen Stelle in das Genom integrieren, birgt dies die Gefahr der Integration in onkogene genomische DNA-Sequenzen mit der Folge einer unkontrollierten Expression onkogener Faktoren (siehe Kapitel 3.3.2).

Auf der Grundlage dieser Erfahrungen sowie der begleitenden Grundlagenforschung und Tierexperimente können im Zusammenhang mit dem Gentransfer in Somazellen verschiedene Bereiche genannt werden, die Unsicherheiten beziehungsweise Risiken bergen (vgl. Baum et al., 2003; Heinemann et al., 2006:179f.). Die Auflistung der Risiken bezieht sich hier primär auf die therapeutische Behandlung erblicher Krankheiten durch retroviralen Gentransfer auf der Basis einer Stammzellübertragung. Die angeführten Risiken treffen zudem und zum Teil in verstärkter Weise für Verfahren zu, mit denen in vivo gentechnische Eingriffe vorgenommen werden. Auch bei Verwendung etablierter nicht-retroviraler Vektoren kann keines der genannten Risiken ausgeschlossen werden. Verfahren der Genkorrektur sind klinisch bislang nicht greifbar.

Zunächst besteht grundsätzlich die Möglichkeit einer Immunantwort des Körpers auf die durch die Gentherapie in den Organismus eingeführten neuen Antigene, die sich sowohl auf die viralen als auch auf durch das Transgen exprimierte Proteine beziehen kann. Wie bereits oben dargelegt, wurde der Tod von Jesse Gelsinger unter anderem auf eine akute Immunreaktion gegen virale Proteine zurückgeführt (vgl. Cichon et al., 2001; Bostanci, 2002).

Bei retroviralem Gentransfer besteht prinzipiell die Gefahr der so genannten insertionellen Mutagenese: Dieser Mechanismus war nach dem derzeitigen Forschungsstand für die oben erwähnten verschiedenen Leukämiebildungen ausschlaggebend. Sicherheitsforscher und Kliniker sind bemüht, das Risiko durch die Limitierung der Infektionsdosis auf wenige Vektorpartikel pro Zielzelle zu reduzieren. Das therapeutische Fenster, welches durch die therapeutische Wirkung einerseits und die Vermeidung einer Onkogenese andererseits definiert ist, bleibt allerdings schwer zu bestimmen.

Bei der Kultivierung von zu transplantierenden (Stamm-)Zellen *in vitro* kann es zu Veränderungen der Zellen, wie einem Verlust ihrer Stammzeleigenschaften oder ihrer Fähigkeit zur spezifischen Besiedlung des Knochenmarks kommen. Zudem besteht die Gefahr einer mikrobiellen Kontamination, das heißt einer Verunreinigung durch Bakterien. Vor dem Hintergrund der bisher gesammelten umfangreichen Erfahrungen, beispielsweise mit *ex vivo* kultivierten Stammzellen aus dem blutbildenden System (hämatopoetische Stammzellen) des Menschen, wird dieses Risiko von den damit befassten Forschern als gering eingeschätzt. Die Überexpression eines transgenen Proteins in Stammzellen könnte zumindest langfristig zelltoxische Effekte hervorrufen, insofern ein ungewollter Eingriff in Signalmechanismen der Zelle stattfinden kann. Es besteht die Möglichkeit der Entstehung replikationsfähiger potenziell onkogener Retroviren, durch die Tumorerkrankungen induziert und welche auf andere Körperzellen übertragen werden könnten.

Darüber hinaus bestehen Unsicherheiten im Zusammenhang mit der Selektion genetisch modifizierter Zellen. Auch wo eine erhebliche Zahl korrigierter Zellen vorhanden ist, kann deren Funktion blockiert sein, sodass ein Heilungserfolg ausbleibt (Stein et al., 2010). Wegen dieser Schwierigkeiten der Selektion hat man vor allem bei Therapien von Immunerkrankungen des hämatopoetischen Systems bislang solche Krankheiten als besonders erfolgversprechend für eine Gentherapie angesehen, bei denen die korrigierten Zellen einen Selektionsvorteil gegenüber den krankhaft defizienten Zellen aufweisen. Dies gilt neben SCID-X1 zum Beispiel für das Wiskott-Aldrich-Syndrom, zu dessen Gentherapie erste Studien durchgeführt wurden (vgl. Boztug et al., 2009; Boztug et al., 2010) und weitere in Planung sind oder derzeit beginnen (vgl. Frecha et al., 2007:960). Ferner kann die Möglichkeit einer ungewollten Auswirkung einer somatischen Gentherapie auf Keimzellen und damit potenziell auf Nachkommen des Probanden/Patienten nicht ausgeschlossen werden (vgl. King, 2003; Rehmann-Sutter, 2003a). Weil es sich hier um ein besonderes Risiko handelt, soll darauf in einem eigenen Kapitel eingegangen wer-

den (siehe Kapitel 6.5). Schließlich ist auch die horizontale, ungewollte Auswirkung auf die Umwelt und auf Dritte nicht auszuschließen. Entsprechende Wirkungen sind bislang nur wenig erforscht.

Die Vielzahl der sich erst langsam konkretisierenden Risiken, die erkannten Gefahren und die verbleibenden Unsicherheiten sollten allerdings nicht zu voreiligen negativen Schlüssen führen. Denn für die ethische Beurteilung ist zu beachten, dass die betroffenen Patienten nicht nur durch gentherapeutisch verursachte Leukämien und andere iatrogene Schädigungen bedroht sind, sondern zunächst durch ihren schweren Immundefekt beziehungsweise durch andere lebensbedrohliche Krankheiten. Auch wo Behandlungsalternativen in Gestalt allogener Knochenmark- beziehungsweise Blutstammzelltransplantation bestehen, bergen diese große Gefahren für die Gesundheit und das Leben der Patienten gerade dann, wenn keine oder nur schlecht geeignete Spender zur Verfügung stehen. Ohne effiziente Therapie würden die Kinder, die Alain Fischer in Paris und Adrian Trasher in London⁶ behandelten, wohl nicht mehr am Leben sein. Vier der fünf Patienten, bei denen schwere Nebenwirkungen auftraten, reagierten schnell und hinreichend auf die Chemotherapie und benötigten keine allogene Knochenmarktransplantation (vgl. Cavazzano-Calvo et al., 2007:944). Ein Patient starb, wie bereits erwähnt, trotz intensiver ärztlicher Bemühungen.

Die ethische Frage der somatischen Gentherapie erweist sich so als die Frage, wann Studien aufgenommen, unterbrochen und wiederbegonnen werden sollen und mit welchen Teilnehmerinnen und Teilnehmern. Wann ist es angesichts der Erwartung zukünftig erhöhter Sicherheitsstandards moralisch vertretbar, mit einem klinischen Versuch zu beginnen? Damit wächst die Bedeutung der vielen Ansätze, neue Vektorsysteme zu entwickeln, zu erproben⁷ und für spezifische therapeutische Ansätze maßzuschneidern. Dies betrifft auch die Zahl der zu transplantierenden Zellen und die beabsichtigte Expression des therapeutischen Gens: Auch hier scheint zu gelten, dass das therapeutische Fenster zwischen toxischer Dosis und zu geringer Wirkung individuell definiert werden muss. Wann ist es vertretbar, Studien auszusetzen und Patienten auf künftige Studien mit einem wahrscheinlich verbesserten Design hinsichtlich der Sicherheit und Effizienz zu verweisen? Seit Jesse Gelsingers Tod hat die Sicherheitsforschung Aufwind bekommen und größere Beachtung gefunden. Die Moratorien für die klinische Forschung, wie

6 Zu dem bisher einzigen Leukämiefall in London siehe Howe et al., 2008.

7 Vgl. DFG, 2007:15–17; sowie die Beiträge der Zeitschrift *Human Gene Therapy* vom Oktober 2007.

sie nach dem Tod Gelsingers und den Leukämiediagnosen in Paris ausgerufen wurden, sind weitgehend aufgehoben.

Während die breite Zustimmung, die die somatische Gentherapie in der akademischen Ethik findet⁸, mit der Wertschätzung des angestrebten Zweckes zu erklären ist sowie auch mit der grundsätzlichen Akzeptabilität der Mittel, ist die in der scientific community häufig anzutreffende Skepsis durch Zweifel an der technischen Machbarkeit und der Überwindbarkeit der vielen Schwierigkeiten begründet. Im Bewusstsein der scientific community haben vielfach verfrühte therapeutische Versuche mehr Aufmerksamkeit gefunden als die systematischen Anstrengungen in der experimentellen Hämatologie, der Virologie und der Genetik zur Überwindung dieser Schwierigkeiten.⁹

Für die Urteilsbildung, welche Krankheiten für weitere experimentell-klinische Studien zur somatischen Gentherapie in Frage kommen, aber auch für die Bestimmung der Einschlusskriterien, welche Patienten als Probanden in Frage kommen, spielt die Frage nach der Schwere der Krankheit und nach vorhandenen Alternativen zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle. Greift man auf die in der biomedizinischen Ethik verbreiteten vier Prinzipien Autonomie, Benefizienz, Nichtschadensprinzip und Gerechtigkeit¹⁰ zurück, so zeigt sich die ethische Komplexität der Entscheidungssituation, nicht aber schon die Lösung des Problems: Die Selbstbestimmung lässt sich in der Forderung nach „informed consent“ operationalisieren. Der Proband oder der Patient nimmt seine Selbstbestimmung wahr, wenn er nach einer angemessenen Aufklärung in einen geplanten Eingriff einwilligt. Im Falle von Minderjährigen ist sowohl die Zustimmung (assent) der Betroffenen gefordert als auch eine Orientierung der elterlichen Einwilligung am Wohl des Kindes. Unter dem Prinzip der Benefizienz muss primär der Individualnutzen für den Patienten thematisiert werden und dies in Relation zum Spontanverlauf und den zu erwartenden Resultaten der Alternativtherapien. Unter dem Prinzip des Nichtschadens ist vor allem die Vermeidung iatrogenen (letaler) Schädigungen, Belastungen und Risiken zu erörtern. Schließlich bietet das Prinzip der distributiven Gerechtigkeit Anlass, die Verteilung von Lasten und Nutzen

8 Vgl. dazu Fuchs, im Erscheinen; zur Darstellung der Gentherapie in den Medien unter dem Gesichtspunkt der Konflikthaftigkeit vgl. Voß, 2010.

9 Exemplarisch dazu die Stellungnahme des DFG-Präsidenten im Jahre 2000; Voß, 2010:27, FN 16.

10 Beauchamp/Childress, 2001; zur Anwendung der Prinzipien auf die somatische Gentherapie vgl. de Wachter, 1993:80–87; Graumann, 2000:170–183 sowie Heinemann et al., 2006,169–183.

zwischen verschiedenen Personen zu erörtern. Hier steht die Frage an, ob der Erkenntnisgewinn mit der Aussicht auf künftige therapeutische Nutzungen ein relativ ungünstiges Risiko-Nutzen-Verhältnis für den hier und jetzt betroffenen Patienten rechtfertigen kann.

Wie leicht ersichtlich ist, führt die Fokussierung der verschiedenen Prinzipien zu unterschiedlichen Ratschlüssen, was die Entscheidung zur Wahl bestimmter Krankheiten für gentherapeutische Versuche, die Bestimmung des Zeitpunkts für den Beginn einer Studie und die Einschlusskriterien der Patienten/Probanden angeht. Isoliert man das Nichtschadensprinzip, so wird man zu Gunsten etablierter Therapien bei experimentellen Vorgehensweisen zögern. Akzentuiert man die persönliche Einwilligung, so wird man versuchen, mit den Therapien bis zur Einwilligungsfähigkeit zu warten. Betrachtet man den Nutzen und die erhoffte Wirksamkeit, so ist die Prognose gerade bei sehr jungen Patientinnen und Patienten günstig.

Als ein möglicher Weg der Klärung in dieser normativen Pattsituation zwischen den konkurrierenden gleichrangigen Prinzipien bietet sich der Rekurs auf das Verbot der Instrumentalisierung von Personen an.¹¹ Danach dürfe die „Anwendung der Forschungslogik auf den Menschen zu keiner Zeit dazu führen, dass sein Subjektsein auf dem Wege einer vollständigen Objektivierung negiert wird“ (Heinrichs, 2006:119). Dieses Verbot stellt in der philosophischen Tradition und in der internationalen Menschenrechtsdebatte einen Kernbestand des Respekts vor Personen und der Achtung ihrer Würde dar. Aus dem Prinzip lassen sich keineswegs alle Details für die Formulierung von Einschluss- und Ausschlusskriterien herleiten. Es hat aber in der oben beschriebenen Situation eine relevante Funktion normativer Orientierung: Das hohe Risikoniveau und die verbleibende Unsicherheit lassen Studien am Menschen, bei denen es ausschließlich um die Toxizität geht, als ethisch problematisch erscheinen. Hingegen können die Heilungsaussicht und das gleichzeitige Fehlen therapeutischer Alternativen Gentherapie-studien rechtfertigen.

11 Der Vorschlag, für die Forschungsethik die Menschenwürde als das den vier Prinzipien übergeordnete Prinzip anzunehmen, geht auf Bert Heinrichs (Heinrichs, 2006) zurück. Eine Anwendung dieses Vorschlags auf eine spezielle Situation in der somatischen Gentherapie stellen Heinemann et al. vor (Heinemann et al., 2006).

6.4 Prozeduren und Instanzen ethischer Beurteilung

Seit der Generalversammlung der *World Medical Association* (WMA) in Tokyo im Jahr 1975 betrachtet man in der Forschungsethik die Etablierung und die Arbeit von Forschungsethikkommissionen als wesentlich für die Sicherstellung des Probandenschutzes. Vielfach werden solche Komitees auch als hilfreich angesehen, was die Sicherung der wissenschaftlichen Qualität von Studien angeht. Im Jahre 1978 hat die *National Commission for the Protection of Biomedical and Behavioural Research* in den USA empfohlen, solche Kommissionen sollten verortet sein an „institutions where research [...] is conducted. Compared to the possible alternatives of regional or national review [...] local committees have the advantage of greater familiarity with the actual conditions.“¹²

Da die somatische Gentherapie nach frühen Diskussionen als angemessenes Ziel und als vertretbares Mittel gesehen wurde und als experimentelle Erweiterung der bestehenden medizinischen Instrumente, wurden Protokolle zur Gentherapie einem ethischen Beurteilungsprozess und damit auch der Prüfung durch Ethikkommissionen unterworfen. Angesichts des potenziell hohen Risikos und der Schwierigkeiten der Evaluation wurde in den USA ein komplexes Regulierungsverfahren etabliert. Die Kontrolle von mit Bundesmitteln finanzierten Studien findet sowohl auf der lokalen wie auf der nationalen Ebene statt. Auf lokaler Ebene müssen *Institutional Review Boards* vorhanden sein, die den Schutz von Probanden und Patienten sicherstellen sollen sowie *Institutional Biosafety Committees*, um den Gentransfer vorab zu genehmigen. Auf nationaler Ebene muss der Direktor der NIH jedes Protokoll genehmigen. Er wird dabei durch das *Recombinant DNA Advisory Committee* (RAC) beraten, welches öffentlich tagt. Sogar private Firmen unterwerfen sich freiwillig dieser Prüfung. Zudem muss die *Food and Drug Administration* (FDA) ebenfalls klinische Studien zur Gentherapie prüfen und genehmigen.

Dies Verfahren galt lange als vorbildlich wegen der Transparenz und Expertise und als Synthese des Lokalprinzips und des Wunsches nach Harmonisierung. Doch wurde dasselbe System nach dem Tod von Jesse Gelsinger wegen des Mangels an Kommunikation zwischen den Prüfinstanzen und einer nicht hinreichenden Kontrolle von Interessenkonflikten kritisiert.

12 The National Commission for the Protection of Human Subjects in Biomedical and Behavioral Research, Report and Recommendations, 1978:2.

Vergleicht man die amerikanische Situation mit jener in Europa, so fällt der weitgehende Verzicht auf Harmonisierung zwischen den Staaten auf. In einigen Ländern ist die nationale Ebene sogar stärker als in den USA. In den Niederlanden etwa hat das zentrale Forschungsethikkomitee (*Centrale Commissie Mensgebonden Onderzoek*, CCMO) die Aufgabe, Forschungsbereiche wie die Gentherapie direkt zu regulieren. Jedes Gentherapieprotokoll bedarf der Zustimmung durch die CCMO. In Frankreich oder Deutschland ist die regionale Ebene für die ethische Urteilsbildung entscheidend.¹³ Mit der Umsetzung der *European Directive for Good Clinical Practice* in deutsches Recht wurde die regionale Ebene sogar gestärkt. Unterschiedlich ist auch die Aufgabenverteilung und Abstimmung zwischen der zuständigen Ethikkommission und der ebenfalls geforderten Entscheidung der nationalen Arzneimittelbehörde.

Für eine klare Kompetenzzuordnung spricht die Problematik, welche die Teilung der Verantwortung in den USA gezeigt hat. Offen bleibt, ob eine besondere Regelung für die Gentherapie erforderlich ist. Kann die Gentherapie überhaupt in dieser Hinsicht als einheitliches Phänomen angesehen und behandelt werden? Derzeit ist vor allem unklar, ob von der Sache her und für die Festlegung des Prüfverfahrens Gentherapieverfahren einfach der Gruppe der Arzneimittel zugeordnet werden können. Aus der Perspektive der Zuständigkeit der Europäischen Union legt sich diese Zuordnung nahe (siehe auch Kapitel 5). Allerdings sollten in ethischer Perspektive mögliche Besonderheiten deshalb nicht übersehen werden. Dies gilt insbesondere dann, wenn die weite Anwendung der somatischen Gentherapie die Frage nach Auswirkungen auf Dritte und nach der Grenzziehung zu nichttherapeutischen Einsätzen erneut aufwirft. Aber auch im Hinblick auf Risiko und Nutzen für das Individuum bleiben Fragen offen. Insbesondere ist neuerlich eine Diskussion darüber entstanden, ob die erstmalige Anwendung der Gentherapie in einem bestimmten Krankheitskontext wirklich als klinische Forschungsstudie aufgefasst und durchgeführt werden kann. Entspricht das Verfahren, Unsicherheit und Risiko in Kauf zu nehmen, weil dies durch ein präklinisch erforschtes Heilungspotenzial gerechtfertigt ist, nicht eher dem Modell des individuellen Heilversuchs als dem einer Forschungsstudie? Andererseits werden die Gefahren eines therapeutischen Missverständnisses

13 Wegen der technischen Komplexität ist für die ethische Urteilsbildung die wissenschaftliche Validität der Forschungsprotokolle sehr wichtig. Die lokalen Ethikkommissionen sehen daher auf die Spezialexpertise, welche bei den Zulassungsbehörden vorhanden ist. In Deutschland liegt die Zuständigkeit für Zulassungen in diesem Bereich beim Paul-Ehrlich-Institut.

generell und auch bezogen auf die somatische Gentherapie verstärkt diskutiert. Zudem hat in Deutschland die Kommission *Somatische Gentherapie* des Wissenschaftlichen Beirats der Bundesärztekammer in mehreren Grundsatzentscheidungen, die sich auch auf die Zeit nach der Tätigkeit dieser Kommission auswirken, von individuellen Heilversuchen mit Gentransfer-Arzneimitteln abgeraten, „weil eine Therapieentwicklung rational nur durch Erkenntnisgewinn aufgrund der Anwendung an einer Reihe von Probanden oder Patienten im Rahmen einer klinischen Prüfung möglich“ (DFG, 2007:19) erscheine. Diese Rationalität beinhaltet aber nicht die ethische Vertretbarkeit.

Vor diesem Hintergrund hat die Projektgruppe „Ethik“ der Klinischen Forschergruppe *Stammzelltransplantation* der DFG am Beispiel der Therapie des Wiskott-Aldrich-Syndroms einen Ansatz entwickelt, in dem die Aufnahme eines Patienten in eine Gentherapiestudie zu einer individuellen Entscheidung wird (Heinemann et al., 2006:186), für die die therapeutische Absicht und die individuelle Prognose maßgeblich sind. Der Fortschritt der medizinischen Erkenntnis, von dem vielleicht viele künftige Patientinnen und Patienten profitieren werden, könne angesichts der nicht abschließend kontrollierbaren Gefahren nur nachgeordnete Bedeutung haben. Das therapeutische Ziel im Blick auf den individuellen Patienten müsse stets leitend und dem Erkenntnisinteresse und der hiermit verbundenen Methodologie vorgeordnet sein: „Auf der Grundlage dieser Überlegungen ist eine erstmalige Anwendung des *WASP*-Gentransfers unter den gegebenen Umständen vornehmlich durch den Individualnutzen für den Patienten ethisch zu rechtfertigen. Da indes der Nutzen des gentherapeutischen Eingriffs ungewiss ist, kann eine Anwendung des Verfahrens nur als *ultima ratio* gerechtfertigt werden, wenn ein möglicher, durch eine plausible Hypothese theoretisch begründbarer Individualnutzen des Gentransfers für den Patienten aufgrund eines schweren klinischen Krankheitsbildes und aufgrund des Fehlens alternativer Behandlungsmöglichkeiten gegenüber den Risiken in den Vordergrund tritt“ (ebd.). Diese Situation kennzeichne den individuellen Heilversuch. „Beim individuellen Heilversuch tritt das Nichtschadensprinzip, das ein leitendes ethisches Kriterium bei der Durchführung eines Humanexperiments darstellt und die bei den Probanden anzuwendenden Sicherheitsstandards definiert, gegenüber dem Benefizienzprinzip zurück. Entsprechend seinem Charakter als *ultima ratio* orientiert sich der individuelle Heilversuch an einem theoretisch abschätzbaren Risiko der geplanten Behandlung und nimmt die diesbezüglichen Unsicherheiten in Kauf“ (ebd.). Die Autoren versuchen aber auch die Bedenken, welche die Kommission *Somatische Gentherapie* gegen individuelle Heilversuche hatte, aufzugreifen: „Angesichts großer

Unsicherheiten und hoher Risiken, wie sie insbesondere für die erstmalige Anwendung von Gentherapie-Protokollen kennzeichnend sind, besteht ein ethisch begründetes Desiderat, auch Heilversuche, insbesondere wenn sie bei nicht einwilligungsfähigen Patienten durchgeführt werden, bestimmten Sicherheitsstandards zu unterwerfen“ (Heinemann et al., 2006:187). Diese Sicherheitsstandards entsprechen – obschon weniger detailliert – in der Sache weitgehend den Bestimmungen der Kommission *Somatische Gentherapie*. Deutlich ist aber, dass die Einbringung von Forschungsaspekten „allenfalls als nachgeordnetes Ziel zu rechtfertigen ist und nur in Form einer Auswertung einer Serie von individuellen Heilversuchen *ex post* erfolgen kann, zu der die Patienten beziehungsweise die gesetzlichen Vertreter ihre gesonderte Einwilligung erteilen müssen“ (Heinemann et al., 2006:189). Die Autoren betonen, dass sich ihre Überlegungen lediglich auf die erstmalige Anwendung des Verfahrens beim Wiskott-Aldrich-Syndrom beziehen. Allerdings kann angenommen werden, dass sie sich – sofern die Argumentation im konkreten Falle greift – auch auf andere Gentherapiesätze übertragen lässt, insbesondere jene, bei denen auch eine schlechte Therapiealternative besteht und wo der natürliche Krankheitsverlauf eine frühe Lebensbedrohung beinhaltet. Der Vorschlag ist nicht nur als terminologische Korrektur gemeint, sondern würde erhebliche Auswirkungen auf die Rekrutierung von Patientinnen und Patienten haben.

Aufgrund der Analyse der Risiko-Nutzen-Situation bei einer Erstanwendung der somatischen Gentherapie einer bestimmten erblichen Erkrankung und der Würdigung der maßgeblichen Prinzipien schlussfolgern die Autoren, dass das Humanexperiment mit seiner primären Ausrichtung auf den Erkenntnisgewinn nicht den ethisch adäquaten Rahmen für solch eine Anwendung abgeben kann und entwickelt das Konzept eines individuellen kontrollierten Heilversuchs mit prozeduralen Folgerungen. Solche Heilversuche sollen jeweils denen zu Gute kommen, die am meisten davon profitieren können und dort eingesetzt werden, wo eine Alternative zu herkömmlichen therapeutischen Instrumenten am dringendsten geboten scheint. Zugleich aber müsse wie bei klinischen Prüfungen ein hohes Niveau guter wissenschaftlicher und klinischer Praxis gewährleistet sein und eine Kontrolle durch ein Reviewverfahren durch autorisierte Ethikkommissionen. Ob ein solches Instrument umsetzbar ist oder in der Gefahr stünde, neue Grauzonen zu schaffen, muss dahinstehen. Die Sorgfalt bei der Risiko-Nutzen-Bestimmung und die Beschränkung auf den individuellen Nutzen scheinen bei riskanten Vorhaben unabhängig vom gewählten konzeptionellen Rahmen geboten. Ebenso muss kritisch geprüft werden, ob der potenzielle individuelle Erfolg nicht nur der vorgeschobene Grund für ein riskantes

experimentelles Verfahren ist.¹⁴ Für eine solche Prüfung müssten Kriterien und Instanzen definiert werden.

6.5 Die Beurteilung nichtintendierter Wirkungen auf die Keimbahn

Interventionen in die Keimbahn, also Eingriffe mit der Folge genetischer Veränderungen auch bei den Nachkommen des betroffenen Individuums, können sowohl als absichtliche und gezielte Eingriffe als auch als Nebenwirkungen stattfinden, die nicht primär oder gar nicht beabsichtigt sind. Im Anschluss an die Diskussion der somatischen Gentherapie stellen solche nichtintendierten Veränderungen der Keimbahn einen wichtigen auch ethisch zu beachtenden Gesichtspunkt dar, weil die somatische Gentherapie eine der Einwirkungen auf den Körper ist, bei der solche Nebenfolgen auftreten könnten. Nichtintendierte Auswirkungen auf die Keimbahn stellen deswegen ein besonderes Risiko dar, welches nicht leicht zu beurteilen ist, weil die Veränderung der menschlichen Keimbahn generell in ihrer ethischen Einschätzung umstritten ist, auch wenn solche Eingriffe gezielt erfolgen.

Angesichts des rechtlichen Verbotes der Keimbahnintervention, das nicht nur in der Bundesrepublik Deutschland durch das Embryonenschutzgesetz, sondern auch in vielen anderen Ländern verankert ist, kann die Bandbreite der ethischen Positionen zunächst überraschen. Die Keimbahnintervention gilt vielen Autoren als verboten, anderen dagegen als erlaubt und schließlich begegnet auch die Überzeugung, dass der Eingriff in die Keimbahn unter bestimmten Bedingungen sogar geboten sei.

Unter naturwissenschaftlichen und medizinischen Forscherinnen und Forschern findet sich einerseits die Bekräftigung des rechtlichen Verbots, andererseits aber auch die Offenheit für eine Erlaubnis. Die *European Society of Gene Therapy* (ESGT), die inzwischen in die *Europäische Gesellschaft für Gen- und Zelltherapien* (ESGCT) transformiert wurde, teilt die ethischen und sozialen Bedenken (ESGT, 2002). Außerhalb amtlicher Stellungnahmen ist die Diskussion indes

14 In der angelsächsischen Diskussion zur Forschungsethik hat sich für ungebrachte therapeutische Erwartungen im Forschungskontext der Terminus der „therapeutical misconception“ etabliert (Kimmelman/Levenstadt, 2005). Zumeist wird allerdings diskutiert, ob und inwieweit Missverständnisse bei den Probanden und Patienten vorliegen. Doch können auch die handelnden Ärzte und Forscher in der Gefahr falscher Erwartungen stehen.

niemals zum Erliegen gekommen. Wenn William French Anderson in seinem Editorial zu *Human Gene Therapy* Ende 1991 konstatiert, dass die Diskussion um die Keimbahngentherapie begonnen habe, so beschreibt dies nicht nur eine Debatte beziehungsweise ihren Beginn, sondern ist selbst ein Teil davon. Einige Wissenschaftler und Ethiker argumentieren, dass es medizinisch notwendig sei, bestimmte Krankheiten zu verhindern und dass damit die Keimbahngentherapie nicht nur erlaubt, sondern sogar geboten sei, weil sie der Pflicht zur Schadensvermeidung entspreche. John Fletcher sieht eine „moralische Verpflichtung, zu ergründen, ob eine ‚intragenerationelle‘ Übertragung der schlimmsten genetischen Störungen durch effiziente Keimbahngentherapie verhindert werden kann – unter der Voraussetzung, daß diese Erforschung in Übereinstimmung mit den Normen für Versuche mit Menschen durchgeführt werden, die in vielen Ländern anerkannt sind, und daß eine Pflicht besteht, keine Präzedenzfälle für den Mißbrauch genetischen Wissens zu schaffen“ (Fletcher, 1992:5).¹⁵

In Deutschland wird das Verbot der Keimbahntherapie rechtspolitisch derzeit nicht in Frage gestellt. Die DFG-Senatskommission verweist in ihrer Stellungnahme auf das rechtliche Verbot und verzichtet darauf, die ethische Begründung zu erörtern (vgl. DFG 2007:19). Doch seit vielen Jahren findet auch unter deutschen Naturwissenschaftlern, Ethikern und Rechtswissenschaftlern eine offene Prüfung der Argumente statt. Das so genannte Eskalationsmodell, welches eine Gruppe von Experten am Zentrum „Technik – Theologie – Naturwissenschaften“ in München erarbeitet hat (Winnacker et al., 1999),¹⁶ zieht keine kategorischen Grenzen, sondern unterscheidet bei gentechnischen Eingriffen in den Menschen verschiedene Stufen hinsichtlich Wünschbarkeit und ethischer Problematizität beziehungsweise Akzeptabilität. Die Keimbahntherapie steht hier auf den Stufen 4 bis 7, je nachdem, ob sie der Behandlung von krankheitsverursachenden Erbfehlern, der Krankheitsprävention durch Einführung „neuer“ Gene oder der Veränderung der menschlichen Gattung dient. Die Autoren betrachten den Keimbahneingriff zur Heilung bestimmter, genetisch identifizierbarer Krankheiten als aus ärztlicher Perspektive grundsätzlich vertretbar, sehen allerdings die zunächst erforderliche Forschung als ethisch nicht zu rechtfertigen an. Zusätzliche ethische Bedenken ergeben sich, wo nicht eine

15 Zur Diskussion und zum Meinungsstand in den USA vgl. Rabino, 2003; Frankel /Chapman, 2000 sowie Fuchs, im Erscheinen.

16 Vgl. auch Winnacker, 1997 sowie Hacker et al., 2009, welche in einem veränderten Autorenkollektiv das Eskalationsmodell bzw. Stufenmodell übernommen haben.

Krankheit therapiert wird, sondern wo es um Prävention, die Korrektur von Krankheitsdispositionen, oder gar von Risikofaktoren und von nicht eindeutig pathologischen Normabweichungen geht (vgl. ebd.).

Eine ethische Begründung für ein generelles Verbot der Keimbahnintervention geben Ludger Honnefelder (vgl. Honnefelder, 1996:386) und auch Hartmut Kress (vgl. Kress, 1998). Die Begründung nimmt Bezug auf den Embryonenverbrauch und auf unabsehbare Risiken bei der Erforschung sowie die verletzte Autonomie nachfolgender Generationen. Christoph Rehmann-Sutter sieht hinter der Position, Keimbahntherapie sei eine gebotene Hilfeleistung oder gar Lebensrettung, das Missverständnis, dass diese Therapieform in erster Linie als eine Behandlung der noch nicht gezeugten, im Falle ihrer Erzeugung aber mit schweren erblichen Krankheiten belasteten Kinder zu verstehen sei. Tatsächlich ziele diese Art des Eingriffs auf eine Behandlung der Eltern: „Es geht darum, Eltern mit ungünstigen erblichen Konstellationen zu ermöglichen, genetisch eigene gesunde Kinder zu haben, ohne eine Keimzellenspende in Anspruch zu nehmen oder ohne Selektion der frühen Embryonen. Was durch Keimbahntherapie geheilt wird, ist nicht primär die Erbkrankheit, sondern das Leiden aus dem unerfüllbaren Kinderwunsch der Eltern, für die Keimzellenspende oder Embryonenselektion keine wünschbare Option darstellt“ (Rehmann-Sutter, 2003b:233). Da das Ideal der Keimbahntherapie in der gänzlichen Beseitigung erblicher Defekte und Schädigungen bestehe, stehe die Medizin, die sich ihrer bedienen will, in der Gefahr, totalitär zu werden, so erklärt Rehmann-Sutter (vgl. Rehmann-Sutter, 2003b:234).

So können durchaus krankheitsverursachende genetische Konstellationen vorliegen, die nicht in einer späteren Phase somatisch behandelt, wohl aber in einer frühen Embryonalphase korrigiert werden könnten. Moralisch plausibel ist auch, dass Eltern die Möglichkeit der Selektion von überlebensfähigen Kindern nach Präimplantations- oder Pränataldiagnostik ablehnen. Es fragt sich aber, ob dann die Keimbahntherapie eine Option wäre, die dem moralischen Status der menschlichen Embryonen eher gerecht würde. Auch wenn die Szenarien der frühen Intervention sehr hypothetisch sind, so ist nach wie vor unklar, wie eine solche Intervention ohne das Verwerfen einzelner Embryonen durchgeführt werden könnte. Denn selbst wenn die Korrektur vor einer Befruchtung an den Gameten stattfände, würde sich wohl ein Misserfolg mitunter erst nach der Befruchtung zeigen. Gänzlich ausgeschlossen erscheint es, dass das Verfahren ohne eine solche verbrauchende Embryonenforschung etabliert werden könnte. Überlegungen, dass Keimbahntherapie gerade deshalb eingeführt werden sollte, weil sie

dem Lebensschutz eher gerecht würde als etablierte Verfahren der Fortpflanzungsmedizin, sind daher kritisch zu hinterfragen.

Eine genauere Sichtung der verschiedenen Hinweise zeigt (Fuchs, im Erscheinen), dass es einige triftige Argumente gegen die Keimbahntherapie gibt, die nicht nur deren Gebotenheit bestreiten, sondern Gründe für ein Verbot darstellen, welches generell gilt. Zudem sollten Gedankenexperimente die Phase der Erprobung mit in die ethische Beurteilung einbeziehen. Voraussetzungen wie der Bedarf an menschlichen Eizellen, das Verwerfen von Embryonen, wiederholte belastende Schwangerschaften oder Leihmutterschaften, Kinder, die während und nach der Schwangerschaft unter Dauerbeobachtung stehen, dürfen keinesfalls verharmlost werden (vgl. Schroeder-Kurth, 2000:167).

Hinsichtlich des Verfahrens der Entwicklung ist vor allem das Szenario einer verbrauchenden Embryonenforschung zu diskutieren. Sowohl Vertreter eines absoluten wie auch eines abgeschwächten Schutzanspruchs des menschlichen Embryos müssen hier Bedenken artikulieren. Vielfach würden sich im experimentellen Stadium Fehlbildungen erst in einer Entwicklungsphase des Menschen zeigen, in der seine Würde und sein Schutzanspruch ganz außer Zweifel steht. Hinsichtlich der Ziele und bezogen auf unterschiedliche Krankheiten ist zu fragen, ob nicht ein späterer, auf das Individuum gerichteter Eingriff viel gezielter erfolgen kann. Setzt man dies voraus, dann gibt es keinen klaren unstreitigen Bedarf einer solchen Intervention in die Keimbahn, der die Einwilligung der zukünftigen Generationen nicht erforderlich erscheinen lassen würde. Bei den gesellschaftlichen Folgen schließlich ist neben Fragen der Verteilungsgerechtigkeit, die auch sonst für neue Handlungsoptionen auftauchen, die Abgrenzung zum Enhancement zu thematisieren. Viele sehen Gründe dafür, dass eine solche Abgrenzung hier noch problematischer ist als bei der Intervention in Körperzellen.¹⁷ Nimmt man alle genannten Gründe gegen eine Keimbahnintervention zusammen, so haben sie sicher ein großes Gewicht und einige Plausibilität. Gleichwohl sind sie nicht so zwingend und voraussetzungslos, dass sich eine weitere Diskussion erübrigen würde.

Während die Keimbahntherapie vielfach diskutiert ist, wird die Keimbahntransmission als nichtintendierter Effekt etwa einer somatischen Gentherapie wenig erörtert. Diese Diskussion ist aber aus ethischer Perspektive notwendig, da die Möglichkeit dieser Transmission weiterhin

17 Siehe z.B. Mieth, 1999; eine Darstellung und Diskussion verschiedener Dammbruchargumente bietet Schroeder-Kurth, 2000:169–173.

nicht auszuschließen ist und durch höhere therapeutische Dosen und frühere Intervention wahrscheinlicher wird. Letzteres gilt insbesondere für die intrauterine Gentherapie (Fletcher, 1992:37f.; Simon, 2004:6f.; Coutelle, 2005). Schon relativ früh wurden gedankliche und experimentelle Szenarien entwickelt, eine Gentherapie bereits vorgeburtlich anzuwenden (vgl. dazu Fletcher, 1992:37f.; de Wachter, 1993a:87–89). Die ethische Diskussion dazu wurde zunächst unter der Voraussetzung geführt, dass ein Embryo oder Fetus nur unter der sehr hohen Gefahr letaler Schädigungen zum Objekt entsprechender Experimente werden könnte. John Fletcher skizziert deshalb die entsprechende Diskussion, indem er für die Frage nach dem Status des Embryo und des Fetus zwei entgegengesetzte Lager darstellt (Fletcher, 1992:50–53). Da er selbst das Konzept einer abgestuften Schutzwürdigkeit im Unterschied zu einer absoluten Schutzwürdigkeit vertritt, könnten gerade Embryonen in der frühesten Entwicklungsphase zum Objekt von Experimenten werden.

Als Konzept einer präventiven Strategie zur Behandlung genetischer Erkrankungen hat Charles Coutelle die in-utero-Gentherapie vorgestellt, welche er auch fetale Gentherapie oder pränatale Gentherapie nennt (siehe hierzu Kapitel 4).¹⁸ Nach Coutelle besagt die Hypothese dieses Ansatzes, „dass eine pränatale Genapplikation das Auftreten frühzeitiger Organschäden verhindern, einen besseren Zugang zu Organen und Zellsystem, unter ihnen stark expandierende Stammzellpopulationen, ermöglichen und die Entstehung von Immunreaktionen durch die Ausbildung von Toleranz gegen den Vektor und das transgene therapeutische Protein bewirken könnte“ (Coutelle, 2005:6). Mit der fetalen Gentherapie werde durch in den letzten Jahren stark verbesserte pränatale Diagnostik auch eine therapeutische Option eröffnet, die zu der Alternative Schwangerschaftsabbruch und Akzeptanz des erkrankten Kindes hinzuträte.

Gerade Gefahren für die Mutter und für eventuelle Nachkommen des Fetus zeigen die ethische Besonderheit der in-utero-Gentherapie gegenüber anderen Formen der somatischen Gentherapie. Der Gesundheits- und Lebensschutz der Mutter wird in jedem Fall ein sehr hohes Gewicht erhalten müssen und unter Beachtung des Nichtschadensprinzips für jeden Arzt in primärer Weise entscheidungsleitend sein. Für die Risiko-Einordnung der Keimbahntransmission

18 Diese pränatalen Interventionen sind zu unterscheiden von jenen Eingriffen, die Steve Connor in einem Zeitungsartikel als „Gene therapy for the unborn“ bezeichnet hat, nämlich mitochondriale Störungen dadurch zu vermeiden, dass alle Chromosomen der betroffenen Eizelle in eine Spendereizelle transferiert werden, welcher vor der Befruchtung Chromosomen entnommen wurden (vgl. Connor, 2009).

ist vorgeschlagen worden, das Prinzip der Doppelwirkung in Anschlag zu bringen.¹⁹ Geht man mit den Vertretern dieses Prinzips davon aus, dass das beabsichtigte Übel anders bewertet wird als das bloß vorausgesehene, dann kommt es für die Beurteilung des Transmissionsrisikos maßgeblich darauf an, dass die intendierte somatische Therapie nicht nur als moralisch gut einzuschätzen ist, sondern dass dieses Gut der Gesundheitsverbesserung die Inkaufnahme des Risikos auch aufwiegt. Gefordert ist zwar nicht eine gleichgewichtige Beurteilung von Gut und Übel, aber eine gewisse Proportionalität. Zudem ist die Inkaufnahme nur gerechtfertigt, wenn das Gut nur bei gleichzeitiger Inkaufnahme des Übels erreicht werden kann. Da bei einer Abwägungsentscheidung nicht nur Substitutionstherapien und Knochenmarktransplantationen als Alternative zur Verfügung stehen, sondern möglicherweise auch somatische Gentherapien am Embryonen, zudem manche Eltern die Option des Schwangerschaftsabbruchs für moralisch vertretbar halten, sind derzeit nur schwer Szenarien denkbar, unter denen die mit großen Unsicherheiten und Risiken für viele Personen verbundene erste Anwendung einer in-utero-Gentherapie zu einer vertretbaren Entscheidung werden könnte.

Unabhängig davon, ob man sich für diesen speziellen Ansatz der Rechtfertigung entscheidet, gilt, dass eine aus ethischer Sicht vertretbare Risikobeurteilung derzeit schwer möglich scheint, aber gefordert ist. Geht man davon aus, dass in die ethische Beurteilung sowohl Handlungsfolgen als auch die Intention einzubeziehen sind, dann können primär intendierte Folgen anders gewichtet werden als Folgen, die als unabwendbare Nebenwirkung einer moralisch positiv zu wertenden Handlung hingenommen werden. Allerdings könnten nichtintendierte Folgen ein höheres Schädigungspotenzial für nachfolgende Generationen aufweisen als die bewusste Korrektur von Keimbahnzellen. Aufgrund dieser Einschätzung kommt Rehmann-Sutter zu dem Schluss, dass die vererbare Heilung der Krankheit ohne Nebenfolge vom moralischen Standpunkt aus weniger problematisch ist als die Keimbahnveränderung in Nebenfolge bei der somatischen Gentherapie (vgl. Rehmann-Sutter, 2003a). Zu prüfen bleibt hier, ob man spezielle Verfahren entwickeln kann, die diese Risiken minimieren.

19 Zur Anwendbarkeit dieses Prinzips vgl. Pinsdorf, 2009.

6.6 Transparenz in der scientific community und der Öffentlichkeit

Das Konzept der somatischen Gentherapie hat sich in ethischer Hinsicht als erfolgreich erwiesen. Es grenzt jene Anwendungen aus, die weiterhin mit Vorsicht oder Skepsis zu betrachten sind und eröffnet damit der Medizin ein interessantes Instrumentarium zur Heilung von Krankheiten. Wegen der technischen Komplexität dieses Instruments und auch wegen der Verschiedenartigkeit der angezielten Krankheiten gibt es viele Punkte, die aus ethischer Sicht jeweils gründlich zu bedenken und zu klären sind. Der Konsens darüber, welche Punkte dies sind, ist über die Jahre des Umgangs mit der experimentellen Therapie stabil geblieben. Was differiert sind die Antworten, die jeweils gegeben werden. Welche Vektoren sind risikoreicher, welche risikoärmer, welches Risiko lässt sich angesichts eines potenziellen Nutzens tragen, welches nicht? Welche Erfahrungen mit der Gentherapie bei einer Krankheit lassen sich auf eine andere Krankheit übertragen? Vertretbare Antworten auf diese Fragen können jeweils dann gefunden werden, wenn die verschiedenen Expertinnen und Experten aus der Virologie, der Sicherheitsforschung und der Klinik zusammenarbeiten, ihre Strategien mit Patientengruppen diskutieren und öffentlich vorstellen.

6.7 Literatur

Anderson, W. F. (1989): Human gene therapy. Why draw a line? In: J Med Philos 14(6):681–693.

Anderson, W. F./Friedmann, T. (1995): Strategies for gene therapy. In: Reich, W. T. (Ed.): Encyclopedia of Bioethics. Bd. 2. New York:907–914.

Baum, C. (Ed.) (2007): Fourth case of leukaemia in the first SCID-X1 gene therapy trial, and the diversity of gene therapy. Commentary from the Board of the European Society of Gene and Cell Therapy (ESGCT). Unter: <http://angt.austrianova.com/angt/XSCIDleukemiaESGCTstatement.pdf> [22.02.2010].

Baum, C. et al. (2003): Side effects of retroviral gene transfer into hematopoietic stem cells. In: Blood 101(6):2099–2114.

Beauchamp, T. L./Childress, J. F. (2001): Principles of biomedical ethics. New York.

Bostanci, A. (2002): Blood test flags agent in death of Penn subject. In: Science 295(5555):604–605.

Boztug, K. et al. (2009): HSC gene therapy in two WAS patients. In: Hum Gen Ther 20(11):1371.

Boztug, K. et al. (2010): Stem cell gene therapy for the Wiskott-Aldrich Syndrome. In: *N Engl J Med* 363:1918–1927.

Bundesminister für Forschung und Technologie/Bundesminister der Justiz (Hrsg.) (1985): In-vitro-Fertilisation, Genomanalyse und Gentherapie. Bericht der gemeinsamen Arbeitsgruppe des Bundesministers für Forschung und Technologie und des Bundesministers der Justiz. München.

Cavazzana-Calvo, M. et al. (2000): Gene therapy of human severe combined immunodeficiency (SCID)-X1 disease. In: *Science* 288(5466):669–672.

Cavazzana-Calvo, M. et al. (2007): Gene therapy for SCID-X1. In: *Hum Gen Ther* 18(10):941.

Cichon, G. et al. (2001): Complement activation by recombinant adenoviruses. In: *Gene Ther* 8(23): 1794–1800.

Connor, S. (2009): Gene therapy for the unborn. Successful trials raise hopes for the end to inherited human disorders. In: *The Independent* (27.08.2009).

Coutelle, C. (2005): Pränatale Gentherapie. Wissenschaftliche Grundlagen und ethische Aspekte der vorgeburtlichen somatischen Gentherapie genetisch bedingter Erkrankungen. Dortmund.

de Wachter, M. A. M. (1993): Experimental (somatic) gene therapy. Ethical concerns and control. Maastricht.

DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Entwicklung der Gentherapie. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Mitteilung 5. Weinheim.

ESGT (2002) = European Society of Gene Therapy: Position paper on social, ethical and public awareness issues in gene therapy. Unter: www.esgct.org/downloads/position_2.pdf [26. 11. 2007].

Fletcher, J. C. (1992): Die ethische Diskussion um die Gentherapie am Menschen. *Medizinethische Materialien* 49. Bochum.

Frankel, M. S./Chapman, A. R. (2000): Human inheritable genetic modifications. Assessing scientific, ethical, religious and policy issues. In: Honnefelder, L./Streffer, C. et al. (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 6 (2001). Berlin:409–442.

Frecha, C. et al. (2007): Lentiviral vectors for Wiskott-Aldrich Syndrome gene therapy mimic endogenous expression profiles throughout haematopoiesis. In: *Hum Gen Ther* 18(10):960.

Fuchs, M. (1998): Enhancement. In: Korff, W. et al. (Hrsg.): *Lexikon der Bioethik*. Bd. 2. Gütersloh:604–605.

Fuchs, M. (2005): Klinische Versuche zur Gentherapie erblicher Krankheiten. In: *IWE-Brief* (1):1–2.

Fuchs, M. (im Erscheinen): Ethische Aspekte der Gentherapie. In: Sturma, D. et al. (Hrsg.): *Gentherapie. Ethik in den Biowissenschaften*. Sachstandsberichte des DRZE. Freiburg i.B.

Graumann, S. (2000): Die somatische Gentherapie. Entwicklung und Anwendung aus ethischer Sicht. Tübingen/Basel.

- Hacein-Bey-Abina, S. et al. (2008):** Insertional oncogenesis in 4 patients after retrovirus-mediated gene therapy of SCID-X1. In: *J Clin Invest* 118:3132–3142.
- Hacker, J. et al. (2009):** Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gen- und Zelltherapie. Berlin.
- Heinemann, T. et al. (2006):** Der „kontrollierte Heilversuch“ als neues Instrument bei der klinischen Erst-anwendung risikoreicher Therapieformen. Ethische Analyse einer somatischen Gentherapie für das Wiskott-Aldrich-Syndrom. In: Honnefelder, L./Sturma, D. (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 11. Berlin: 153–199.
- Heinrichs, B. (2006):** Forschung am Menschen. Elemente einer ethischen Theorie biomedizinischer Human-experimente. Berlin.
- Honnefelder, L. (1996):** Zur ethischen Beurteilung der somatischen Gentherapie. In: *Der Internist* 37:382–386.
- Howe, S. J. et al. (2008):** Insertional mutagenesis combined with acquired somatic mutations causes leukemogenesis following gene therapy of SCID-X1 patients. In: *J Clin Invest* 118(9):3143–3150.
- Juengst, E. T. (1997):** Can enhancement be distinguished from prevention in genetic medicine? In: *J Med Philos* 22(2):125–142.
- Kimmelman, J. (2008):** The ethics of human gene transfer. In: *Nature Reviews Genetics* 9(3):239–244.
- Kimmelman, J./Levenstadt, A. (2005):** Elements of Style. Consent Form Language and the Therapeutic Misconception in Phase 1 Gene Transfer Trials. In: *Hum Gen Ther* 16(4):502–508.
- King, N. M. P. (2003):** Accident and desire. Inadvertent germline effects in clinical research. In: *The Hastings Center Report* 33(2):23–30.
- Klein, C. (2003):** Somatische Gentherapie. Chancen und Grenzen. In: Honnefelder, L./Streffer, C. (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 8. Berlin:185–200.
- Kress, H. (1998):** Keimbahnintervention. Ethisch. In: Korff, W. et al. (Hrsg.): *Lexikon der Bioethik*. Bd. 2. Gütersloh:352–354.
- Mieth, D. (1997):** A survey of ethical questions concerning gene therapy. In: Müller, S. et al. (Ed.): *Interdisciplinary approaches to gene therapy. Legal, ethical and scientific aspects*. Berlin:197–211.
- Mieth, D. (1999):** The ethics of gene therapy. The german debate. In: Nordgren, A. (Ed.): *Gene therapy and ethics*. Uppsala:113–126.
- OTA (1984) = Office of Technology Assessment:** Human gene therapy. A background paper. Washington D.C. Unter: www.fas.org/ota/reports/8415.pdf [05.05.2010].

Paslack, R. (2009): Somatische Gentherapie. Eine historische Fallstudie (1965–2000). Von der Forschung zur klinischen Anwendung. Geschichte, Regulation und Bewertung. Frankfurt a.M.

Pinsdorf, C. (2009): Germ line gene transmission in prenatal gene therapy. An approach to ethical judgement. In: *Journal of International Biotechnology Law* 6(2): 67–72.

Rabino, I. (2003): Gene therapy. Ethical issues. In: *Theoretical Medicine and Bioethics* 24(1):31–58.

Rehmann-Sutter, C. (2003a): Keimbahnveränderungen in Nebenfolge? Ethische Überlegungen zur Abgrenzbarkeit der somatischen Gentherapie. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. J. (Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin*. Tübingen:187–205.

Rehmann-Sutter, C. (2003b): Politik der genetischen Identität. Gute und schlechte Gründe auf Keimbahntherapie zu verzichten. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H.(Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin*. Tübingen:225–237.

Schroeder-Kurth, T. (2000): Pro und Contra Keimbahntherapie und Keimbahnmanipulation. Eine Literaturübersicht mit Kommentaren. In: Bender, W. et al. (Hrsg.): *Eingriffe in die menschliche Keimbahn. Naturwissenschaftliche und medizinische Aspekte. Rechtliche und ethische Implikationen*. Münster:159–181.

Simon, P. (2004): Entwicklung, Risiken und therapeutischer Nutzen der Gentherapie. Berlin.

Sisti, D. A./Caplan, A. L. (2003): Back to Basics in der Post-Gelsinger-Ära. Ethik und Aufsicht der Gentherapieforschung seit dem Todesfall von Jesse Gelsinger. In: Rehmann-Sutter, C./Müller, H. (Hrsg.): *Ethik und Gentherapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin*. Tübingen:135–149.

Steinbrook, R. (2008): The Gelsinger case. In: Ezekiel, E. J. et al. (Ed.): *The Oxford textbook of clinical research ethics*. New York:110–120.

The National Commission for the Protection of Human Subjects in Biomedical and Behavioral Research (1978): Report and recommendations: Institutional review boards. Washington, D.C: DHEW No. (OS) 78–0008.

Trasher, A. J. (2005): Gene therapy. Great expectations? In: *The Medical Journal of Australia* 182(9):440–441.

Voß, M. (2010): Gesunde Gene. Die mediale Diskussion um die Gentherapie. Bielefeld.

Walters, L. (1991): Ethical Issues in Human Gene Therapy. In: *The Journal of Clinical Ethics* 2(4):267–274.

Walters, L./Palmer, J. G. (1997): The ethics of human gene therapy. New York.

Winnacker, E.-L. (1997): Gentechnik: Ethische Bewertung von Eingriffen am Menschen. In: Honnefelder, L./Streffer, C. (Hrsg.): *Jahrbuch für Wissenschaft und Ethik* 2. Berlin:89–103.

Winnacker, E.-L. et al. (1999): Gentechnik: Eingriffe am Menschen. Ein Eskalationsmodell zur ethischen Bewertung. München.

7. Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement

Forschungen zur Genetik scheinen in der Wahrnehmung einer breiteren Öffentlichkeit von vornherein eine gewisse Ambivalenz von therapeutischer und nichttherapeutischer Anwendung besessen zu haben. Obwohl dies zumindest nicht logisch impliziert ist, scheint doch das Nachdenken über die genetische Verfasstheit des Menschen zugleich auch immer Überlegungen hervorzurufen, wie diese Verfasstheit zu rechtfertigen ist und ob sie möglicherweise nicht auch geändert werden könnte oder sogar sollte. Diese Wahrnehmung hat vielleicht auch mit der Disziplin der Genetik selbst zu tun, die im vergangenen Jahrhundert immer stärker den Charakter einer Grundlagenwissenschaft als einer Anwendungswissenschaft hatte. Während der Begriff der *Gentherapie* impliziert, dass man die Prinzipien der Genetik für die heilende Behandlung des Menschen anwenden könnte, ließ sich der Nebenstrang der Genetik, eine Anwendung zu nichttherapeutischen Zwecken (sog. Enhancement), nie ganz aus dem öffentlichen Bewusstsein verbannen.

In der Medizinethik spricht man von Enhancement in der Bedeutung eines verändernden Eingriffs in den menschlichen Körper, durch den nicht eine Krankheit behandelt werden soll, das heißt der nicht medizinisch intendiert ist (siehe Kapitel 2; Lenk, 2002 und 2011). Der Begriff wurde im Zusammenhang gentechnischer Interventionen eingeführt und geht vielfach mit einer negativen normativen Qualifikation einher. Doch warum sollte genetisches Enhancement strikt verboten sein, während nichttherapeutische Interventionen in der plastischen Chirurgie, der Haartransplantation oder der Wachstumshormongabe in breiten Bevölkerungsschichten mehr oder weniger akzeptiert sind?

7.1 Historische Entwicklung der Idee des Enhancement

Für viele Kritikerinnen und Kritiker genetischer Modifikationen des Menschen zu nichttherapeutischen Zwecken ist Enhancement die Fortsetzung der klassischen Eugenik im 19. Jahrhun-

dert zu einem fortgeschrittenen Zeitpunkt der Biotechnologie. Diese Einschätzung greift aber in der Regel zu kurz, da sich technische Weiterentwicklungen und wissenschaftliche Erkenntnisse auf das Verständnis von Eugenik und Enhancement ausgewirkt haben und auswirken:

- ▶ Während sich die klassische Eugenik der Tatsache bewusst war, dass die direkten Eingriffsmöglichkeiten in das menschliche Erbgut ausgesprochen gering waren, und man deshalb gewissermaßen mit züchterischen Methoden an die Verbesserung der Population herangehen müsse, gehen die heutigen Befürworter eines genetischen Enhancements davon aus, dass „punktuelle“ Veränderungen eines Genoms möglich sind, die die charakterlichen Züge der betreffenden Person weitgehend unangetastet lassen.
- ▶ Ebenso wie die älteren philosophisch-utopischen Überlegungen zur Eugenik ging die traditionelle Eugenik von der Frage aus, wie man die erwünschten Merkmale in einer *Population* durch Beeinflussung der Fortpflanzung weiter verbreiten beziehungsweise die Verbreitung der weniger erwünschten Merkmale verhindern könnte. Die aktuelle Enhancement-Debatte fokussiert dagegen weniger auf die Folgen für die Population, aufgrund derer man die Fortpflanzungsfähigen Individuen in die genetische Verantwortung nehmen müsse, sondern vielmehr auf die Rechte der *Individuen*, inwieweit sie über ihre Merkmale beziehungsweise die ihrer Kinder entscheiden dürfen.
- ▶ Schließlich war die klassische Eugenik zumeist unreflektiert in der Frage der allgemeinen Erwünschtheit bestimmter Merkmale, die weitgehend unkritisch vorausgesetzt wurden. Es wurde nicht hinterfragt, ob das, was man als Eigenschaften des „idealen Menschen“ postulierte, tatsächlich für die Betroffenen wünschenswert sein konnte. Demgegenüber zeigt die teilweise erbitterte Diskussion über die „Erwünschtheit“ genetischer Merkmale im Bereich des Enhancements heute, dass unter den Bedingungen der Moderne ein einfacher Konsens über diese Frage nicht mehr zu erwarten ist. Das lässt die Frage, welche „Verbesserungen“ Individuen ex post akzeptieren würden, natürlich auch in einem wesentlich kritischeren Licht erscheinen.

Am Beginn der Übergangszeit zwischen diesen beiden ideologischen Konzepten von Eugenik und Enhancement, Anfang der 1960er Jahre, veranstaltete die CIBA-Foundation in London das berühmte Symposium mit dem Titel „Man and His Future“, zu dem vor allem naturwissenschaftlich geprägte Wissenschaftler eingeladen wurden. Die Beiträge zu dem Symposium wie Julian Huxleys „The Future of Man. Evolutionary Aspects“, Hermann Mullers „Genetic

Progress by Voluntarily Conducted Germinal Choice” oder Joshua Lederbergs „Biological Future of Man” (vgl. Wolstenholme, 1963) sind noch dem Paradigma der klassischen Eugenik verhaftet: Hiernach sind das individuelle Wohl und Wehe der genetischen Gesamtheit unterzuordnen.

In diesen Beiträgen zeigt sich zum einen eine gewisse Allianz von Genetik und Utopie, indem Genetik und Eugenik als ein Lösungsansatz für Menschheitsprobleme der nächsten Jahrtausende gesehen werden: Intellektuelle Probleme sollen durch eine systematische genetische Anhebung des Intelligenzquotienten beseitigt werden, die mangelnde Anpassung des Menschen an den Weltraum solle durch gezielte Zuchtmaßnahmen erhöht, insgesamt solle der ungerichtete Verlauf der Evolution nunmehr vom Menschen selbst gesteuert werden. Zum anderen zeigt sich, dass genetische Eingriffe, relativ lange bevor sie praktikabel wurden, in keiner Weise mit einer *therapeutischen* Zielsetzung identifiziert wurden. Man kann sagen, dass die Genetik in dieser Phase auch nicht zwangsläufig in Nachbarschaft zur Medizin gesehen, sondern vielmehr im Bereich der Biowissenschaften verortet wurde. Diese Wissenschaften sind in ihren Handlungszielen nicht primär auf eine Begegnung mit Patientinnen und Patienten oder einer therapeutischen Zielsetzung ausgerichtet: Der genetische Eingriff wird damit gewissermaßen als wertneutral angesehen; einen Wert erhält er erst in seiner Beziehung zu den zu lösenden Menschheitsfragen.

Vergleicht man diese Zustandsbeschreibung Anfang der 1960er Jahre mit der Kontextualisierung der Genterapie 20 Jahre später, also zu einem Zeitpunkt, als eine therapeutische Anwendung genetischer Verfahren erstmals in Aussicht schien, so fallen die folgenden Unterschiede ins Auge. In seinem Aufsatz aus dem Jahr 1985 in „The Journal of Medicine and Philosophy“ geht der Genterapie-Pionier W. French Anderson vergleichsweise ausführlich auf die technischen Aspekte der Genterapie ein. Diese Aspekte werden vor allem vor dem Hintergrund möglicher Gefährdungen für existierende oder noch nicht existierende Menschen betrachtet. Ebenso wie bei dem CIBA-Symposium spielt der Gedanke, nicht in das Humangenom eingreifen zu dürfen (z. B. zum Schutz der körperlichen Integrität eines anderen Menschen), keine Rolle, wenn auch aus anderen Gründen als bei den Diskutanten des CIBA-Symposiums. Während die Protagonisten aus dem Jahr 1962 es für legitim hielten, das Schicksal des Einzelnen in den Dienst der Menschheit zu stellen, erscheint der Eingriff in das menschliche Genom bei Anderson nunmehr als ein Unterfangen, das vor allem technische Sicherheitsprobleme aufwirft. Obwohl Anderson an verschiedenen Stellen ethische und philosophische Fragen aufgreift, zie-

len diese Fragen lediglich auf Gefährdungspotenziale für den Einzelnen, die entsprechend technisch zu lösen wären.¹

In seinen Ausführungen entwickelt Anderson ein Modell, um die verschiedenen Formen genetischer Eingriffe in eine Relation zu bringen. Es handelt sich dabei um eine Ordnung nach Eingriffstiefe (Körperzellen, Keimbahnzellen) und nach Ziel des Eingriffes (Therapie, Enhancement, Eugenik):²

- 1) Somatic cell gene therapy: this would result in correcting a genetic defect in the somatic (i.e. body) cells of a patient.
- 2) Germ line gene therapy: this would require the insertion of the gene into the reproductive tissue of the patient in such a way that the disorder in his or her offspring would also be corrected.
- 3) Enhancement genetic engineering: this would involve the insertion of a gene to try to “enhance” a known characteristic; for example, the placing of an additional growth hormone gene into a normal child.
- 4) Eugenic genetic engineering: this is defined as the attempt to alter or “improve” complex human traits, each of which is coded by a large number of genes; for example, personality, intelligence, character, formation of body organs, and so on.

Während der Begriff des „eugenic genetic engineering“ (4) aus den späteren Debatten um das Thema genetische Eingriffe fast vollständig verbannt wird, taucht er hier gewissermaßen als Reminiszenz an den ehemaligen utopischen Bezug der Genetik noch einmal auf.³ Aber Anderson konstatiert nüchtern, dass das Konzept der genetischen Verbesserung mit eugenischer Zielsetzung zurzeit nicht realistisch sei. Eines seiner Hauptargumente, nämlich dass man keine Aussagen über Sachverhalte und Zusammenhänge treffen sollte, über die man nichts beziehungsweise nicht genügend weiß, ist allerdings mit einem wissenschaftlichen Verfallsdatum versehen.

1 Denkt man diese Idee zu Ende, gelangt man zu dem Schluss, dass Eingriffe am Genom denkbar und zulässig seien, wenn es gelänge, diese für den Einzelnen ungefährlich zu realisieren.

2 Zur Systematik vgl. Anderson, 1985:275f.; diese Einteilung findet ähnlich in heutiger Debatte um biomedizinische Eingriffe am Menschen ihre Fortführung – vgl. Winnacker et al., 2002, Hacker et al., 2009 (Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Gentherapie).

3 Eine vergleichbare Debatte entwickelt sich heute hinsichtlich der neuen Forschungsrichtung der synthetischen Biologie, also eines Forschungsansatzes, in der neue Formen des Lebens im Labor geplant und zusammengesetzt werden (vgl. etwa Maio, 2010).

Damit wird zumindest eine Hintertür offengehalten, solche weiterreichenden genetischen Eingriffe dann durchzuführen, wenn davon ausgegangen werden kann, dass ausreichend Wissen vorliegt, um die damit verbundenen Risiken beherrschen zu können.

Der Begriff des „enhancement genetic engineerings“ (3) ist bei Anderson demgegenüber eher an bereits praktikablen Interventionen orientiert: Er zielt auf das Einbringen eines zusätzlichen Gens oder genmodifizierten Konstruktes, um eine Änderung nach individuellen Wünschen zu erzielen (Anderson, 1985:287). Auch hier sind es nicht grundlegende normative Fragen, sondern technische Bedenken in dem Sinne, dass bei der „menschlichen Maschine“ grundsätzlich etwas aus dem Ruder laufen könnte, was den „Geningenieur“ davon abhalten sollte, weitere oder gesteigerte Funktionen in sie einzubauen. Auch wenn man diese Angst in der Tat teilen kann, so stimmt es doch zumindest nachdenklich, dass weder die Ansicht des Patienten beziehungsweise Probanden als Maschine noch ein derartiger Eingriff in den menschlichen Körper prinzipiell kritisiert werden, sondern die Tatsache, dass man die Maschine dabei beschädigen könnte.

Vor diesem Hintergrund ist die Ablehnung eines genetischen Enhancements als legitime Anwendung gentechnischer Eingriffe am Menschen Teil des moralischen Konsenses, der für die Etablierung und Begründung des *therapeutischen* Modells notwendig war (Thévoz, 1995; Scully/Rehmann-Sutter, 2001). In einem Schaubild ließe sich die Legitimität nach dem Modell von Anderson wie folgt darstellen:

Tabelle 1: Entscheidungstafel für genetische Eingriffe

Dimensionen	therapeutische Zielsetzung	Enhancement-Anwendungen
die Körperzellen betreffend	Ja	Nein
die Keimzellen betreffend	Nein	Nein

Eine solche Interpretation der Debatte hat jedenfalls eine gewisse Plausibilität hinsichtlich der Argumentation Andersons. Sie geht jedoch implizit von dem technischen und wissenschaftlichen Stand des Jahres 1985 aus und stellt somit in erster Linie eine bewertende Momentaufnahme dar; im Falle neuer Erkenntnisse können sich das Modell und dessen Bewertung entsprechend anders darstellen.

Unabhängig von dieser theoretischen Unterstellung erwiesen sich die Unterscheidungen von Körperzellen- und Keimbahneingriffen zum einen sowie von Therapie und Enhancement zum anderen als tragfähig und führten im Folgenden zu einem Konsens darüber, wie sie auf eine ethische Bewertung möglicher genetischer Interventionen anzuwenden sind. Zwar hat man aus den Folgen der missglückten und tödlichen Gentherapiestudie aus dem Jahr 1999 an der University of Pennsylvania gelernt, dass auch die Einschleusung therapeutischer Gene in die Körperzellen des Patienten massive Risiken bergen kann; dies hat aber die ursprüngliche Beurteilung der vier Felder nicht verändert. Die Option der Keimbahntherapie wurde nie ernsthaft vorangetrieben; für den Bereich des Enhancements ist dieser Umgang weniger klar: Eine Reihe von Stimmen fordern, Enhancement-Maßnahmen in einem liberaleren Licht zu betrachten und in einigen Bereichen zuzulassen. Obwohl es keine konkreten Forschungen für genetisches Enhancement zu geben scheint, kursieren einige Ideen, die auch ein genetisches Enhancement beinhalten (siehe unten).

Eines der einflussreichsten Bücher in den letzten Jahren, in dem die Durchführung von genetischen Enhancement-Maßnahmen aus ethischen Gründen gefordert wird, ist „From Chance to Choice“ des Autorenquartetts Allen Buchanan, Dan Brock, Norman Daniels und Daniel Wikler (2001). Wie der Untertitel „Genetics and Justice“ unterstreicht, geht es dabei um die Frage, ob genetische Prädispositionen gerecht verteilt sind beziehungsweise ob – die technische Möglichkeit einer Intervention vorausgesetzt – sie gerecht verteilt werden sollten. Der Titel kann einerseits deskriptiv verstanden werden: Die Entwicklung der modernen Genetik und Biotechnologie impliziert, dass immer mehr Bereiche des Lebens (im biologischen Sinne) menschlichen Entscheidungen unterliegen. Aber auch eine normative Lesart ist denkbar: Immer mehr naturwüchsig-zufällig vorhandene Prädispositionen *sollen* unter die selbstbestimmten Entscheidungen der Betroffenen oder ihrer Eltern gestellt werden. Zweifelsohne birgt auch diese Lesart einiges an utopischem Potenzial hinsichtlich der vollständigen Beherrschbarkeit des menschlichen Lebens unter Ausschluss eines gewissermaßen amoralischen genetischen Zufalls.⁴ Denn menschliche Entscheidungen folgen oftmals selbst wieder Macht- und Herrschaftsstrukturen, die nicht nur amoralisch wie der Zufall der genetischen Verteilung, sondern ihrer Natur nach ungerecht sind.

4 Allerdings kann auch diese Utopie als Anti-Utopie verstanden werden, wenn man voraussetzt, dass nicht alles, was menschlichem Einfluss unterliegt, deshalb auch besser geregelt wird, als wenn man es dem Zufall überlässt.

Ein Schlüsselbegriff für die zufällige und ungleiche Verteilung nützlicher physischer und mentaler Eigenschaften ist dabei die „natural lottery“ (Rawls, 1999: 87ff.).⁵ In seiner „Theory of Justice“ hatte Rawls postuliert, dass natürliche Talente und Fähigkeiten, die eine Person besitzt, an anderer Stelle kompensiert werden müssten, da sie kein Verdienst des Individuums darstellen, sondern ihm als Individuum nur durch Zufall zugefallen seien (Rawls, 1999: 86f.). Die Gesellschaft habe gewissermaßen das Recht, die individuellen Talente und Vorzüge als eine Art allgemeines Gut (aus einem Pool kollektiver Fähigkeiten) zu betrachten, und sie mittelbar einem Umverteilungsmechanismus zu unterwerfen.⁶

In der Tradition des US-amerikanischen, politisch eher links anzusiedelnden Stranges der Eugenik, zu der auch der bereits erwähnte Genetiker Muller zu rechnen ist, konnte Rawls nicht widerstehen, diesen Gedanken auf eine mögliche eugenische Politik zu übertragen: So argumentiert er etwa, dass ein Kastensystem die Gesellschaft in verschiedene „biologische Populationen“ teilen würde, die offene und gerechte Gesellschaft hingegen die biologische Vielfalt ermöglicht (Rawls, 1999: 92). Dahinter verbirgt sich der Gedanke, dass die oberen Kasten beziehungsweise die oberen Gesellschaftsschichten tatsächlich so mit natürlichen Talenten und Fähigkeiten ausgestattet sind, dass sie sozusagen zu „natürlichen Führern“ geboren werden, während den unteren Kasten oder Bevölkerungsschichten die dazu notwendigen natürlichen Fähigkeiten fehlen. Solche Pläne führen in einer gesellschaftstheoretischen Hinsicht zu einer Form von Gleichmacherei, die mit der Vielfalt einer offenen und pluralen Gesellschaft nicht vereinbar ist. Auch dass Rawls in seinen Ausführungen die Interessen der direkt von etwaigen eugenischen Eingriffen Betroffenen ausblendet und ganz im Sinne der traditionellen Eugenik auf das Wohl

5 Der Begriff der „natural lottery“ ist keineswegs unproblematisch. Erstens steht er im Widerspruch zu den Gesetzmäßigkeiten der Vererbungslehre, die eben gerade postulieren, dass es sich bei der Verteilung der genetischen Merkmale keineswegs um einen zufälligen Prozess handelt. Zweitens sind die „nützlichen Eigenschaften“ historisch und im sozialen Kontext kontingent, das heißt, was in einem sozialen Umfeld nützlich ist, kann in einem anderen sozialen Umfeld ausgesprochen schädlich sein. Und drittens hat er problematische Implikationen für das Menschenbild in einer liberalen Gesellschaft: Wenn der private oder berufliche Erfolg eines Menschen überwiegend auf sein Glück bei der „natural lottery“ zurückgeführt wird, schrumpft seine eigene Leistung auf ein minimales und unangemessenes Maß zurück. Diejenigen, denen dieser Erfolg nicht zuteil wird, können auf ihr Pech bei der Verteilung nützlicher Eigenschaften verweisen und brauchen ihr eigenes Verhalten nicht zu ändern.

6 Das heißt, diejenigen, die aufgrund ihrer natürlichen Talente und Fähigkeiten hohe Gewinne erwirtschaften, sollten diese an den Staat abführen, damit dieser diejenigen kompensieren kann, die wenige natürliche Talente und Fähigkeiten erhalten haben. Es ergibt sich daraus eine (allerdings nur fiktive) Gesellschaft, die mit einem gewissen Misstrauen die Aktivitäten des Einzelnen betrachtet, ob sie nicht möglicherweise aufgrund unverdienter natürlicher Talente zu ungerechtfertigtem Erfolg führen.

der Gesellschaft und den Wunsch der Eltern zielt, diese wollten immer einen Nachwuchs mit der „besten genetischen Ausstattung“, ist problematisch.⁷

Buchanan et al. (2001:71) argumentieren nun beispielsweise, dass es unter dem Gesichtspunkt der Chancengleichheit eine Situation geben könnte, bei der es nicht mehr darum geht, krankheitsbedingte Nachteile auszugleichen oder zu kompensieren, sondern dass eine Gesellschaft derart hohe Anforderungen stellt, dass einer Person, die keine „verbesserten“ Fähigkeiten besitzt, Zugänge zu bestimmten, zum Beispiel beruflichen Positionen, verwehrt bleiben. Jemand, der unterhalb einer zu definierenden Schwelle dieser Fähigkeit bleibt, habe ernsthafte Begrenzungen seiner Lebenschancen zu gegenwärtigen und müsse gewissermaßen als behindert gelten. Es ist allerdings nicht einzusehen, welche neue Situation diese Vorgehensweise notwendig machen würde; denn entscheidend für die Frage, ob ein Mensch eine Behinderung hat oder nicht, ist nicht die Frage, ob er eine gewisse Art von Aufgabe lösen kann, sondern die Frage, ob die meisten anderen Menschen normalerweise eine solche Aufgabe lösen können. Außerdem erscheint fragwürdig, inwieweit damit die Chancengleichheit gestärkt wird: Diese Idee hätte dann die Konsequenz, alle Menschen auf ein vergleichbares (genetisches) Niveau anzuheben, wenn man davon ausgeht, dass zum Beispiel der Intelligenzquotient in der Tat eine entscheidende Auswirkung auf die Lebenschancen hat.⁸

7.2 Beispiele für denkbare genetische Enhancement-Maßnahmen

Ein generelles Problem aller Arten von Zukunftsprognosen, das letztlich auch Überlegungen zur Technikfolgenabschätzung sowie zur Frage des Umgangs mit Biotechnologien betrifft, ist der methodische Ansatz, mit dem man Aussagen über noch nicht stattgefundene Entwicklungen treffen will. Insbesondere alle Arten von Hoffnungs- oder Horrorszenarien über weit in der Zukunft liegende Entwicklungen sind höchst hypothetisch. Eine gangbare Möglichkeit besteht

7 Die Idee, gegebenenfalls auch gegen den Willen des Betroffenen und seiner Angehörigen über sein angebliches Wohl zu entscheiden, steht in der Tradition der traditionellen Eugenik. Dieser Grundsatz steht jedoch in unmittelbarem Gegensatz zu den Forderungen der Medizinethik – im Anschluss an die Nürnberger Ärzteprozesse – nachdem Eingriffe gegen den Willen der Eltern höchstens dann vorgenommen werden dürfen, wenn die Gesundheit oder das Leben des Kindes akut bedroht sind, nicht aber zur Verwirklichung diffuser, genetischer Gerechtigkeitsprojekte.

8 Für einen Überblick über die aktuelle Diskussion siehe Knoepffler/Savulescu, 2009; Schöne-Seifert/Talbot, 2009 sowie Viehöver/Wehling, 2011.

in der vorsichtigen Übertragung bereits bestehender Tendenzen und Phänomene auf theoretisch denkbare Anwendungen. Insofern können Beobachtungen bereits greifbarer Formen von Enhancement durchaus einen Ausblick auf Eingriffe geben, die durch Verfahren eines Gentransfers möglicherweise forciert oder optimiert werden könnten. Dabei soll insbesondere auf drei Bereiche eingegangen werden, die in der Diskussion immer wieder erörtert werden: das Beispiel Doping, die Frage des Neuro-Enhancements sowie der Bereich des vorgeburtlichen genetischen Enhancements bei Kindern.

7.2.1 Gendoping als Enhancement im Sport

Die Entschlüsselung des Genoms und die Aufdeckung genetischer Funktionen in den letzten Jahren führte dazu, dass gentherapeutische Verfahren, die zur Behandlung von Krankheiten oder funktionalen Störungen wie Anämie, Muskeldystrophie sowie Gefäßerkrankungen dienen könnten, ebenso Ansatzpunkte für ein genetisches Doping oder Enhancement bei gesunden Athleten sind (vgl. u. a. Schneider/Friedmann, 2006). So spielte der Vorwurf des genetischen Dopings bereits im Jahr 2006 bei dem Verfahren gegen den Trainer Thomas Springstein vor dem Magdeburger Amtsgericht eine Rolle. Dabei ging es um Hinweise auf eine Verwendung des (nicht zugelassenen) Arzneimittels Repoxigen zur Steigerung der körpereigenen Herstellung von Erythropoietin (FAZ, 2006). Für den Sportbereich publizieren Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftler regelmäßig eine Liste mit Genen beziehungsweise Gensequenzen, welche prinzipiell die Leistungsfähigkeit im Sport beeinflussen könnten. Im Jahr 2000 waren knapp 30 solcher Gene beziehungsweise Genvarianten bekannt; heute sind es bereits über 230 (Bray et al., 2009). Es ist zu erwarten, dass diese Liste damit nicht abgeschlossen ist. Dieses Wissen um die Funktionalität einzelner Gene beziehungsweise über das Zusammenspiel verschiedener Gene ist die prinzipielle Voraussetzung für die Entwicklung entsprechender Methoden, via Gentransferverfahren Einfluss auf die Genexpression zu nehmen.

Der Umstand, dass viele Gentransferverfahren oft nur zu einer vorübergehenden Expression des therapeutischen Gens geführt haben, ist für die Heilung angeborener Krankheiten ein erhebliches Hindernis. Für die intendierte Heilung von Verletzungen des Muskel-Skelett-Systems mag ein solcher vorübergehender Effekt vollständig ausreichend sein. Dasselbe gilt für nichttherapeutische Einsätze mit dem direkten Ziel der Leistungssteigerung im Sport. Hier ist sogar denkbar, dass das Nachlassen des Effektes nach der Wettkampfphase oder das Nachlassen des Effektes vor der Dopingtestung aus der Sicht des Athleten wünschenswert erscheint. Anwen-

dungen in diesem Bereich erscheinen daher nicht nur möglich, sondern aufgrund des derzeitigen Standes der Technik sowie der Kenntnis über Gene, die direkt oder indirekt mit sportlicher Leistung in Verbindung stehen, sogar wahrscheinlich. Diese Art des Dopings lassen aber neben Schwierigkeiten des Nachweises von Substanzen oder Mitteln auch weitere Probleme auftreten, die sich zum Beispiel aus der Eingriffstiefe oder dem Ausmaß an Manipulation oder den Auswirkungen auf Dritte ergeben. Sowohl das System der Forschungsethik als auch das System der Dopingprävention scheinen für solche tiefgreifenden und kategorial anderen Fragestellungen nur unzureichend vorbereitet.

In Anbetracht der Tatsache, dass Versuche zur Gentherapie mit hohen Gesundheitsrisiken einhergehen, ist nicht zu erwarten, dass genetisches Doping weniger risikoreich ist. So gibt es neben den nachgewiesenen Erfolgen mittlerweile auch eine Anzahl von Publikationen, die auf starke Nebenwirkungen bis hin zum Tod des Patienten bei klinischen Studien zur Gentherapie hinweisen (Friedman et al., 2010:647). Die gesundheitlichen Risiken eines gentherapeutischen Eingriffs rechtfertigen die hohen Sicherheitsstandards und Auflagen, die wiederum hohe Kosten für Forschung, Entwicklung und Durchführung eines Gentransfers innerhalb klinischer Studien nach sich ziehen. Bei einer illegalen Anwendung zur sportlichen Leistungsfähigkeit wären diese hohen Sicherheitsauflagen nicht gegeben. Insofern würden die hohen Kosten wenig Schutz vor einem Missbrauch klinisch etablierter Verfahren unter einer leistungssteigernden Zielsetzung bieten. Solche Versuche außerhalb jeder Zulässigkeit sind fraglos mit noch erheblicheren gesundheitlichen Risiken für die Sportlerinnen und Sportler verbunden. Zu bedenken ist jedoch, dass die Risikobereitschaft hinsichtlich konventioneller Dopingstrategien zumindest für einen Teil der Athleten im Leistungs- aber auch im Breitensport steigt.

In diesem Zusammenhang ist auch ein weiterer Aspekt zu sehen: die Gefahr der Instrumentalisierung von Sportlerinnen und Sportlern für therapeutische Forschung in diesem Bereich. Die sich im Tierexperiment abzeichnenden Schwierigkeiten lassen erwarten, dass eine Erprobung der nichttherapeutischen Anwendung im Sport einer forschungsethisch vertretbaren Anwendung in der Therapie vorausgehen könnte. Dies bewusst zu intendieren wäre eine moralisch verwerfliche Instrumentalisierung der Athletinnen und Athleten; auch ein In-Kauf-Nehmen wäre ethisch problematisch. Darüber hinaus ist auch das Verlassen der physiologischen Norm im Fall von (genetischen) Doping-Eingriffen gleichermaßen ethisch wie medizinisch problematisch. Was passiert, wenn zusätzlich Gene oder Gensequenzen den intakten Erbanlagen des Menschen zugefügt werden oder wenn in funktionierende Steuerungsmechanismen eingegrif-

fen wird, ist völlig unerforscht.⁹ Potenzielle Gesundheitsgefährdungen werden etwa bei der verstärkten Produktion roter Blutkörperchen gesehen, die zu einer höheren Viskosität des Blutes und damit einem erhöhten Risiko zum Beispiel für Thrombosen, Schlaganfall oder einen Herzinfarkt führen.

Gendoping ist aber nicht nur ein Feld, das als Ernstfall einer nichttherapeutischen, verbessernden Nutzung der Gentransfertechnologie besonders plausibel und greifbar erscheint, es ist zugleich ein geeignetes Beispiel für die Schwierigkeit, zwischen Therapie und Enhancement einen Trennungsstrich zu ziehen. Eine Reihe von Autorinnen und Autoren und Arbeitsgruppen weltweit befasst sich seit einigen Jahren mit gentherapeutischen Ansätzen in der Sportmedizin. Dabei geht es vor allem um bessere Rehabilitationsmöglichkeiten beziehungsweise schnellere Heilungsmöglichkeiten von Sportverletzungen. Der Ansatz, die Heilung durch den Einsatz von Wachstumsfaktoren zu erreichen oder zu beschleunigen, soll dabei insofern erweitert werden, als die Produktion dieser Faktoren durch den Transfer von Genen bewirkt wird, die für die benötigten Wachstumsfaktoren kodieren. Über die gentechnisch gesteuerte Produktion von Proteinen hinaus wird auch die körpereigene Produktion von Gewebe auf diesem Weg angestrebt (Martinek et al., 2005). Ein Teil der Autorinnen und Autoren, welche über die sportmedizinischen Perspektiven der Gentherapie berichten, hatten schon Mitte der 1990er mit verschiedenen Vektoren versucht, therapeutische Gene beziehungsweise gentherapeutisch veränderte Zellen in die Patella-Sehne von Kaninchen einzubringen. Höhere Belastbarkeit von Körpergeweben und schnellere Rückkehr zu Training und Wettkampf sind aber zweifellos leistungsrelevant. Wie für andere Dopingstrategien so stellt sich auch im Rahmen der gentechnischen Verfahren die Frage nach der Abgrenzung zwischen verbotener Leistungssteigerung einerseits und legitimer sportmedizinischer Vorbereitung, Rehabilitation und Verletzungs- oder Schmerzprävention andererseits. Die Frage bleibt zu erörtern, ob durch das Verfahren des Gentransfers die ohnehin schwierige Grenzziehung zur zu verbotenden Leistungssteigerung noch schwieriger wird. Derartige Schwierigkeiten der Abgrenzung von Prävention, Rehabilitation und

9 So urteilt das Büro für Technikfolgenabschätzung (TAB) in seiner Ergebnisdokumentation zum Projekt „Gendoping“: „Grundsätzlich gilt bei allen Dopinganwendungen, dass die zugrundeliegenden Verfahren bzw. Mittel für die Behandlung von Krankheiten entwickelt werden und daher nicht für den Einsatz zur Leistungssteigerung an Gesunden untersucht werden. Deshalb können die gesundheitlichen Risiken eines Missbrauchs für Dopingzwecke auf der Basis klinischer Medikamentenprüfungen prinzipiell nicht abgeschätzt werden. Hierfür sprechen die schweren bis schwersten Gesundheitsschäden von Athleten bereits in der Vergangenheit, zum Teil mit Todesfolge“ (A-Drs. 16(18)338:12).

Enhancement beziehungsweise Doping verlangen eine Intensivierung der ethischen Reflexion. Dies sollte im Austausch mit der Sportmedizin und der präventiven Dopingforschung erfolgen.

Grundsätzlich verschärft sich die Problematik auch hinsichtlich anderer kategorialer Fragen: Wächst durch Gendoping die Gefahr der Instrumentalisierung von Sportlerinnen und Sportlern? Verändert sich das Gesicht des Sportes insoweit, dass sich der Anteil der sportlichen Leistung der Athleten zuungunsten der Leistung des Sportmediziners oder Molekularbiologen verschiebt? Oder sind Gentransferverfahren nur ein zusätzliches Mittel im Dienst des Doping? Die Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) hat Gendoping bereits in die Liste der verbotenen Mittel und Methoden aufgenommen; hierunter fällt – nach Definition der WADA – die nicht-therapeutische Verwendung von Zellen, Genen oder Genkonstrukten sowie die Modulation der Genexpression. Diese Definition ist allerdings äußerst vage, da keinerlei Spezifizierung hinsichtlich der Interventionswege erfolgt und auch der Begriff des Nichttherapeutischen äußerst vage bleibt.¹⁰

Die Möglich- beziehungsweise Zulässigkeit der Anwendung von Gendoping zum gegenwärtigen Zeitpunkt wird in der Bundesrepublik noch weitgehend verneint: Nach der Richtlinie der Bundesärztekammer aus dem Jahr 1995 sollten klinische Versuche ausschließlich *therapeutische* Zielsetzungen verfolgen: Die „versuchsweise Anwendung [eines somatischen Gentransfers] am Menschen beschränkt sich vorerst auf schwere Krankheiten, insbesondere solche, die mit anderen Mitteln nicht heilbar sind und häufig tödlich verlaufen“ (BÄK, 1995:2).¹¹ Auch die Stellungnahme der Deutschen Forschungsgemeinschaft (DFG) zur Entwicklung der Gentherapie aus dem Jahr 2007 vertritt diese Meinung. Im Gegensatz zu den Ausführungen aus dem Jahr 1995 wird hier dezidiert auf das Phänomen Gendoping hingewiesen: Eine „nicht-medizinisch indizierte leistungsverbessernde Anwendung der Gentherapie, etwa im Leistungssport (Gendoping), [ist] aus ethischen und medizinischen Gründen nicht vertretbar“ (DFG, 2007:11).

Im Gegensatz dazu gibt es Stimmen, die gerade aus ethischen Gründen für eine Freigabe von Gendoping plädieren (Miah, 2004). Sie führen unter anderem an, dass es verantwortlicher sei, Sportlerinnen und Sportlern innerhalb eines legalen Rahmens und unter medizinischer

10 Nach dieser Definition wäre dann auch die Eigenblutspende als eine Form des Gendopings zu betrachten, da sie eine nicht-therapeutische Verwendung von Zellen beinhaltet. Zur Diskussion um Definitionen vgl. auch A-Drs. 16(18)338.

11 Zum Thema Doping siehe auch die aktuelle Stellungnahme der Zentralen Ethikkommission der Bundesärztekammer unter www.zentrale-ethikkommission.de/downloads/StellDoping.pdf [02.05.2011].

Kontrolle mit neuen Verfahren experimentieren zu lassen, anstatt sie mit der Illegalität zu gefährden. Und dass auch heute im Sport keine Chancengleichheit existiere, wenn man dieses Kriterium auf die genetische Ebene beziehe; daher sei eine Chancengleichheit erst dann gegeben, wenn alle über dieselben genetischen Bedingungen verfügen.

Gegen diese Argumente gibt es natürlich hinreichend ethische Gegenargumente, sodass ein Streit über die (theoretische) Zulässigkeit einer Anwendung eines Gentransfers für nichttherapeutische Zwecke dringend der weiteren Diskussion bedarf.¹² Notwendig für eine ethisch anspruchsvolle Debatte ist – wie die Diskussionen um Enhancement zeigen – eine Differenzierung und separate Behandlung verschiedener Handlungsfelder und -ziele. Insbesondere Gesundheitsgefährdungen und -risiken, Verletzungen von Regeln der Fairness und die Gefahr der Instrumentalisierung sind gewichtige Argumente gegen jedwede Art von Doping; sie stellen auch entscheidende Hindernisse für die Legalisierung von Gendoping dar.

In der Summe legen diese Überlegungen den Schluss nahe, dass ein Nachdenken über das Thema Gendoping in Sport, Medizin, Wissenschaft und Gesellschaft hinsichtlich ihres gegenseitigen Verständnisses dringend notwendig ist. Der Deutsche Olympische Sportbund hat das Thema Gendoping bereits in den Blick genommen und auch von Seiten des Sportausschusses des Deutschen Bundestages wurde bereits reagiert: Das Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag (TAB) hat sich mit dem Thema Gendoping eigens beschäftigt und eine eigene Studie vorgelegt (A-Drs. 16(18)338; vgl. auch Gerlinger/Sauter, 2007).

7.2.2 Neuro-Enhancement

Neben dem Sport als klassischer Domäne von Doping und aller Art von Enhancement-Versuchen ist insbesondere das Feld von Schule, Ausbildung und Beruf in das Blickfeld der Enhancement-Forschung geraten. Dabei spielen mehrere Faktoren eine Rolle. Bei der Verordnung von Amphetamin-ähnlichen Substanzen wie Ritalin an Schulkinder spielt sicherlich die Adressatengruppe eine wichtige Rolle. Einerseits wird die Krankheitszuschreibung im Fall von Konstrukten wie Aufmerksamkeits-Defizit-Störung oder Hyperkinetischem Syndrom als kritisch angesehen, andererseits handelt es sich bei den behandelten Kindern um nichteinwilligungsfähige Personen. Wie im Bereich des Doping im Sport handelt es sich in Schule, Ausbildung und Beruf zudem um einen Bereich, in dem es verstärkt um eine Form von Wettbewerb geht. Es

12 Für eine ausführliche Diskussion siehe Lenk, 2007.

liegt also nahe, dass es für die Beteiligten darum geht, wahrgenommene Nachteile zu kompensieren beziehungsweise sich einen Vorteil gegenüber Konkurrenten zu verschaffen.

Der Bereich des Psycho- oder Neuro-Enhancement wurde bisher vor allem im Zusammenhang mit entsprechenden Medikamenten beziehungsweise mit Neuroprothetik gesehen, also Implantaten, die natürliche kognitive Funktionen ergänzen oder steigern könnten. Insbesondere die große Bedeutung, die pharmakologische Enhancement-Versuche in der bisherigen Entwicklung eingenommen haben, lässt befürchten, dass prinzipiell auch ein hoher Anreiz für mögliche genetische Enhancement-Maßnahmen besteht. Wie die Entwicklung im Fall des genetischen Dopings zeigt, könnten dabei ebenso genetische Ansatzpunkte für ein kognitives Enhancement gefunden werden. Insbesondere in den Bereichen Schule, Ausbildung und Beruf ist dabei zu befürchten, dass eine Spirale gegenseitiger Konkurrenz durch Manipulationen der Kognition in Gang gesetzt wird, wenn solche Maßnahmen als praktikabel erscheinen. Dabei ist in verwandten Feldern durchaus bereits eine Diskussion über mögliche genetische Formen von Enhancement in Gang gekommen. So diskutieren Savulescu et al. (2006) in einem Aufsatz die sogenannte „Monoamin-Oxidase (MAO)-Hypothese“, die besagt, dass eine Störung der MAO-Enzyme A und B bei Männern aggressives Verhalten bewirkt. Die Autoren dieses Artikels halten es zwar für erstrebenswerter, im Falle des Zutreffens der genannten Hypothese die Geburt männlicher Kinder mit dieser Genvariation zu verhindern, gleichermaßen könnte man allerdings durch eine Form genetischen Enhancements das gewünschte Ziel erreichen. Vor diesem Hintergrund erscheint es jedenfalls plausibel, dass eine Entdeckung genetischer Dispositionen zum Beispiel zum Aufmerksamkeits-Defizit-Syndrom vergleichbare Überlegungen auslösen würde.

7.2.3 In-vitro-Eingriffe am frühen Embryo

Wie das oben schon erwähnte Beispiel von Buchanan et al. (2001) zeigt, ist nicht zu erwarten, dass vorgeburtliche Eingriffe zum Zweck des Enhancements bei Kindern generell allen Akteurinnen und Akteuren als unakzeptabel erscheinen. Klassischerweise sind es dabei vor allem die kognitiven Eigenschaften, die in der Diskussion über ein mögliches Enhancement von Kindern genannt werden (vgl. Lenk, 2008). Von ethischer Seite ist dem in erster Linie das universelle Menschenrecht auf körperliche und geistige Integrität entgegenzuhalten. Gegen „verbessernde“ Eingriffe im Keimzell- oder Embryonalstadium spricht einmal die Perspektive des Kindes selbst – wie kann ein solcher Eingriff nachträglich vor der entsprechenden Person gerechtfertigt werden, kann ein Opfer eines solchen Eingriffes die ausführenden Personen in

Haftung nehmen? Auch spricht die durchzuführende Risiko-Nutzen-Abwägung dagegen, weil es sich nicht um einen therapeutischen Eingriff handelt, für welchen das Eingehen von Risiken möglicherweise zu rechtfertigen wäre. In der bisherigen ethischen und rechtlichen Sichtweise ist es der Mensch in seiner natürlichen Entwicklung, der als eigene Person mit allen seinen Rechten von der Gesellschaft und seinen Eltern akzeptiert wird. Die Durchführung vorgeburtlicher Eingriffe zu nichttherapeutischen Zwecken würde diese Sichtweise verletzen und den ungeborenen Menschen in die weitgehende Verfügbarkeit seiner Eltern geben. Befürworterinnen und Befürworter frühembryonalen Enhancements bei Kindern werden dem entgegenhalten, dass es im Interesse des Kindes selbst sei, eine genetische Ausstattung zu besitzen, die ihm mehr Chancen in seinem weiteren Leben ermöglicht. Wie bei den beiden vorigen Beispielen in diesem Absatz gezeigt wurde, könnte es dabei prinzipiell sein, dass potenzielle „Kandidatengene“ für vorgeburtliche Eingriffe gefunden werden. Die Gesellschaft muss sich deshalb mit dem Gedanken vertraut machen, dass die Integrität und Identität des Menschen im Zuge der Entwicklung neuer genetischer Eingriffsmöglichkeiten in Frage gestellt wird. Eine ethische Diskussion der neuen technischen Möglichkeiten kann helfen, sich auf diesen Zeitpunkt vorzubereiten.

7.3 Zusammenfassung

Zweifelsohne besteht im Bereich genetischer Eingriffe eine generelle Ambivalenz zwischen therapeutischen und nichttherapeutischen Eingriffen. Diese Ambivalenz besteht nicht nur in der Wahrnehmung der Öffentlichkeit, sondern lässt sich auch mit Aussagen von Wissenschaftlerinnen und Wissenschaftlern aus dem Feld sowie konkreten Forschungsansätzen im Bereich genetischen Enhancements belegen. Darüber hinaus besitzt die Genetik offensichtlich ein „utopisches Potenzial“, welches immer wieder zum Nachdenken über Menschheitsfragen anregt. Dieses Potenzial hat sie zumindest bisher nicht eingelöst und wird sie voraussichtlich auch nicht einlösen – ohne dass dies die Verdienste der Bemühungen um effektive therapeutische Ansätze mindern würde. Während man sich in der Medizinethik regelmäßig die Frage stellt, ob ein Eingriff am Menschen zu therapeutischen Zwecken überhaupt erfolgen darf, wird dieses Problem in Bezug auf die Gentherapie häufig als zu minimierendes Sicherheitsrisiko betrachtet. Ob diese Minimierung tatsächlich einmal möglich sein wird, konnte bisher noch nicht ausreichend demonstriert werden. Dementsprechend sind auch Überlegungen zu genetischem Enhancement, jedenfalls wenn sie nicht in einer Grauzone wie zum Beispiel genetisches Doping erfolgen,

zum jetzigen Zeitpunkt unrealistisch. Wenn man sich fragen muss, ob ein genetischer Eingriff zu therapeutischen Zwecken unter Risikogesichtspunkten rechtfertigbar ist, so ist damit auch klar, dass ein vergleichbarer Eingriff zu nichttherapeutischen Zwecken noch wesentlich problematischer wäre.

Zumindest zum gegenwärtigen Zeitpunkt spricht vieles dafür, die bisher unternommene Einteilung in Therapie und Enhancement beizubehalten, auch wenn sie im Einzelfall für eine genauere Beurteilung konkretisiert werden muss. Die Betrachtung konkreter Ansatzpunkte für ein genetisches Enhancement zeigt aber, dass die ethische Debatte über die nichttherapeutische Anwendung gentechnischer Verfahren sich in der Zukunft an solchen Ansätzen orientieren kann. Damit wird eine sukzessive Herausarbeitung einzelner Problemlagen möglich, die einen ethisch und rechtlich vertretbaren Umgang mit dem Phänomen Enhancement und den weitgehenden Schutz möglicher Zielgruppen für Enhancement-Eingriffe erlauben.

7.4 Literatur

A-Drs. 16(18)338 (2008): TAB-Projekt „Gendoping“. Dokumentation zentraler Ergebnisse. Büro für Technikfolgenabschätzung beim Deutschen Bundestag. Berlin.

Anderson, F. W. (1985): Human Gene Therapy. Scientific and Ethical Considerations. In: J Med Philos 10 (3):275–291.

BÄK (1995) = Bundesärztekammer: Richtlinien zum Gentransfer in menschliche Körperzellen. Unter: www.bundesaerztekammer.de/downloads/Gentransferpdf.pdf [24. 01. 2008].

Bray, M. S. et al. (2009): The human gene map for performance and health-related fitness phenotypes: the 2006–2007 update. In: Med Sci Sports Exerc 41(1):35–73.

Buchanan, A. et al. (2001): From Chance to Choice. Genetics and Justice. Cambridge.

DFG (2007) = Deutsche Forschungsgemeinschaft: Entwicklung der Genterapie. Stellungnahme der Senatskommission für Grundsatzfragen der Genforschung. Weinheim.

FAZ (2006) = Frankfurter Allgemeine Zeitung: Das Zeitalter des Gendopings hat begonnen, 28. 01. 2006. Unter: www.faz.net/artikel/S30222/springstein-prozess-das-zeitalter-des-gendopings-hat-begonnen-30038277.html [26. 09. 2011].

Friedmann, T. et al. (2010): Gene Doping and Sport. In: Science 327:647–648.

Gerlinger, K.; Sauter, A. (2007): Gendoping. Hirngespinnst oder reale Gefahr? In: TAB-Brief 32:32–34.

- Hacker, J. et al. (2009): Biomedizinische Eingriffe am Menschen. Ein Stufenmodell zur ethischen Bewertung von Zell- und Genterapie. Berlin.
- Knoepffler, N./Savulescu, J. (Hrsg.) (2009): Der neue Mensch? Enhancement und Genetik. Freiburg/München.
- Lenk, C. (2002): Therapie und Enhancement. Ziele und Grenzen der modernen Medizin. Münster.
- Lenk, C. (2007): Is Enhancement in Sport Really Unfair? Arguments on the Concept of Competition and Equality of Opportunities. In: Sport, Ethics and Philosophy 1 (2):218–228.
- Lenk, C. (2008): Kognitives Enhancement und das Argument des offenen Lebensweges. In: Schöne-Seifert, B. et al. (Hrsg.): Neuro-Enhancement. Ethik vor neuen Herausforderungen. Paderborn:93–106.
- Lenk, C. (2011): Enhancement vor dem Hintergrund verschiedener Konzepte von Gesundheit und Krankheit. In: Viehöver, W./Wehling, P. (Hrsg.): Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen? Bielefeld:67–87.
- Maio, G. (2010): Der Mensch als Schöpfer des Lebens? In: Technology Review, 28.05.2010. Unter: www.heise.de/tr/artikel/Der-Mensch-als-Schoepfer-des-Lebens-1003442.html [29.08.2011].
- Martinek, V. et al. (2005): Gene therapy in tendon ailments. In: Maffulli, N. et al. (eds.): Tendon injuries. Basic science and clinical medicine. London:307–312.
- Miah, A. (2004): Genetically Modified Athletes. Biomedical Ethics, Gene Doping and Sport. London.
- Rawls, J. (1999): A Theory of Justice. Harvard.
- Savulescu, J. et al. (2006): Behavioural Genetics. Why Eugenic Selection is Preferable to Enhancement. In: J Appl Philos 23 (2):157–171.
- Schneider, A./Friedmann, T. (2006): Gene Doping in Sports. The Science and Ethics of Genetically Modified Athletes. San Diego.
- Schöne-Seifert, B./Talbot, D. (Hrsg.) (2009): Enhancement. Die Ethische Debatte. Paderborn.
- Scully, J. L./Rehmann-Sutter, C. (2001): When Norms Normalize. The Case of Genetic „Enhancement“. In: Hum Gen Ther 12:87–95.
- Thévoz, J.-M. (1995): Die Evolution wissenschaftlicher und ethischer Paradigmen in der Genterapie. In: Rehmann-Sutter, C.; Müller, H.-J. (Hrsg.): Ethik und Genterapie. Zum praktischen Diskurs um die molekulare Medizin. Tübingen:34–40.
- Viehöver, W./Wehling, P. (Hrsg.) (2011): Entgrenzung der Medizin. Von der Heilkunst zur Verbesserung des Menschen?, Bielefeld.
- Winnacker, E.-L. et al. (2002): Gentechnik. Eingriffe am Menschen. München.
- Wolstenholme, G. (ed.) (1963): Man and His Future. A CIBA Foundation Volume. London.

Jürgen Hampel

8. Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der deutschen Bevölkerung

8.1 Einleitung

Die Gentherapie gehört, anders als etwa die so genannte grüne Gentechnik, nicht zu den Anwendungen der Gentechnik, die bislang die öffentliche Diskussion über Gentechnik geprägt haben. Obwohl die bisherigen Anwendungsversuche der Gentherapie nicht ohne negative Folgen geblieben sind, ist es bislang noch nicht zu nennenswerten öffentlichen oder politischen Auseinandersetzungen gekommen. Da für die weiteren Entwicklungschancen der Gentherapie die Wahrnehmung der Öffentlichkeit von erheblicher Bedeutung ist, ist es dennoch wichtig, die Reflektion über die Gentherapie in der Öffentlichkeit zu beobachten.

In diesem Beitrag wird der Versuch unternommen, mit den Methoden der empirischen Sozialforschung auf der Grundlage von sozialwissenschaftlichen Daten die öffentliche Meinung zur Gentherapie zu analysieren. Um diese empirischen Analysen zu kontextualisieren, wird zuerst ein kurzer Abriss des Gentechnikkonflikts dargestellt, dem eine theoretische Klärung der Begriffe „Öffentlichkeit“ und „öffentliche Meinung“ folgt, zwei Begriffen, die zwar zur Alltagssprache gehören und deswegen eine große Vertrautheit haben, aber nicht zuletzt deshalb auch in ihrem Gebrauch einigen Unschärfen unterliegen.

8.2 Gentechnik und Gentherapie

Nach Einschätzung zahlreicher Akteurinnen und Akteuren aus Wissenschaft, Wirtschaft und Politik gehört die Gentechnik zu den Schlüsseltechnologien des 21. Jahrhunderts, mit der Hoffnungen wie die Bekämpfung des Welthungers und die Entwicklung neuer Therapien für bislang unheilbare Krankheiten verbunden sind. Gleichzeitig ruft sie wie wenige Technologien vor ihr Ängste hervor, die von ökologischen Gefährdungen bis hin zur Neudefinition des Menschen, wie sie etwa im Transhumanismus propagiert wird, reichen.

Es ist daher nicht verwunderlich, dass die Gentechnik seit ihrer Erfindung zu den umstrittensten Technologien zählt, in der Vehemenz der Auseinandersetzung vergleichbar allenfalls noch mit der Kernenergie. Sowohl die Gentechnik als auch die mit ihr verbundenen Debatten haben sich im Zeitverlauf erheblich verändert (Torgersen et al., 2002). War die Gentechnik noch Anfang der 1990er Jahre von wenigen Ausnahmen abgesehen eher ein Thema für die Grundlagenforschung, ist sie seither nicht mehr nur ein Versprechen für die Zukunft, sondern vielfach angewandte Praxis. Von der gentechnischen Herstellung von Enzymen für Waschmittel über gentechnische Produktionsverfahren in der pharmazeutischen Industrie bis hin zum genetischen Fingerabdruck zur Aufklärung von Verbrechen und zu genetischen Vaterschaftstests gehören mittlerweile zahlreiche ihrer Anwendungen zum Alltag.

Der zunehmend konkreter werdende Anwendungsbezug der Gentechnik, der auch Nutzenpotenziale offenbar werden lässt, hat bislang nicht zum Verstummen der Diskussionen über Gentechnik geführt. Sowohl die erste Einfuhr gentechnisch veränderten Sojas nach Europa im Jahr 1996 als auch die Geburt des Klon schafts „Dolly“ im Jahr 1997 hatten nicht nur ein erhebliches Medienecho (Bauer, 2001), sondern zum Teil heftige Auseinandersetzungen um den politischen und rechtlichen Umgang mit Gentechnik zur Folge, nicht nur in Deutschland (Torgersen et al., 2002). So gab und gibt es in Europa ebenso intensive Debatten um gentechnisch veränderte Lebensmittel wie um die moderne Biomedizin, wenn auch mit unterschiedlichen Konsequenzen. Während die gesellschaftlichen und politischen Reaktionen auf den unfreiwilligen Import gentechnisch veränderten Sojas im November 1996 zu einem faktischen Moratorium geführt haben, hat die mit dem Geburt des Klon schafts „Dolly“ einsetzende Diskussion über die moderne Biomedizin, die in den Parlamenten, in den Medien und in Beratungsinstitutionen wie dem Nationalen und später dem Deutschen Ethikrat in Deutschland geführt wurde und die zu den intensivsten Debatten der letzten Jahre zählte, eher zu politischen Liberalisierungen geführt.

Zu den Anwendungen der Gentechnik im medizinischen Bereich zählt die Gentherapie. Der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie zufolge bezeichnet Gentherapie die gezielte und punktgenaue Zuführung von genetischer Information in Zellen, um diese in die Lage zu versetzen, den lebensnotwendigen Stoff in der Form eines Proteins oder einer RNA selbst herzustellen.¹

1 www.dg-gt.de/sicherheit.html [05. 11. 2010].

Die Erwartungen an die Gentherapie sind ambivalent. Nachdem in der Anfangszeit auch Todesfälle zu berichten waren, etwa der Fall des 18-jährigen Jesse Gelsinger, der „einer [...] Gentherapie gegen eine erbliche Stoffwechsel-Erkrankung (nicht Krebs) unterzogen wurde“ (Krebsinformationsdienst des Deutschen Krebsforschungszentrums Heidelberg), gibt es auch erfolgreiche Gentherapien, etwa ein erfolgreiches Projekt der Medizinischen Hochschule Hannover zur Bekämpfung des Wiskott-Aldrich-Syndroms.²

Trotz vereinzelter Todesfälle blieb die Gentherapie bislang von großen öffentlichen Auseinandersetzungen verschont. Die Diskussion um die grüne Gentechnik hat allerdings gezeigt, dass nicht nur die Zustimmung der Experten aus Medizin und Wissenschaft und die Unterstützung politischer Akteure für den Erfolg einer Technologie wichtig sind, sondern auch die öffentliche Meinung. Die Zukunft der Gentherapie wird neben ihrem wissenschaftlichen und vor allem medizinischen Erfolg auch davon abhängen, inwieweit es ihr gelingt, von der Öffentlichkeit unterstützt zu werden.

8.3 Öffentlichkeit, öffentliche Meinung und Einstellungsforschung

Bevor wir uns dem Bild der Gentherapie in der Öffentlichkeit zuwenden, ist es zunächst erforderlich, den Begriff „Öffentlichkeit“ zu präzisieren. Der Umgangssprache entstammend, ist dieser Begriff nicht nur mehrdeutig, seine Bedeutung ist auch einem permanenten Wandlungsprozess unterzogen (vgl. Habermas, 1990).³ Eine aktuelle, auf Theoreme der Systemtheorie aufbauende Definition von Öffentlichkeit basiert auf Arbeiten von Jürgen Gerhards und Friedhelm Neidhardt (Gerhards/Neidhardt, 1991). Danach lässt sich Öffentlichkeit in zweierlei Weise fassen (vgl. auch Schäfer, 2007):

- ▶ als teilsystemspezifische Öffentlichkeiten, in denen die interne Kommunikation der Funktionssysteme stattfindet,

2 www.mh-hannover.de/46.html?&no_cache=1&tx_ttnews%5Btt_news%5D=1798&tx_ttnews%5BbackPid%5D=45&chash=41f20d5263 [05. 11. 2010].

3 Habermas spricht hier von einem Strukturwandel der Öffentlichkeit, die sich von der Öffentlichkeit des Hofs hin zum komplexen System der Öffentlichkeit in modernen Mediendemokratien entwickelt hat.

- als gesellschaftliche Öffentlichkeit, die ein eigenes Teilsystem der Gesellschaft ist (vgl. Gerhards, 1994). Danach hat das gesellschaftliche Teilsystem „Öffentlichkeit“ die Funktion, für die sich ausdifferenzierenden funktionalen Teilsysteme die Beobachtung der Umwelt zu übernehmen (vgl. auch Kohring, 2004). Die Öffentlichkeit dient damit der Selbstbeobachtung der Gesellschaft (Luhmann, 1999). Wie andere gesellschaftliche Teilsysteme hat sich auch das Öffentlichkeitssystem professionalisiert und eigene Berufsrollen, die der Journalisten, und eigene Institutionen, die Massenmedien, herausgebildet. Diese beobachten alle Teilsysteme, wählen Nachrichten aus und stellen sie den anderen Teilsystemen als Kommunikationsangebote zur Verfügung.

In der Konzeption von Öffentlichkeit, wie sie etwa Schäfer seiner empirischen Analyse der Medienberichterstattung über die Stammzellforschung zugrunde legt, käme den Massenmedien die zentrale Rolle der Gesellschaftsbeobachtung zu. Allerdings ist das Mediensystem nicht die einzige Form von Öffentlichkeit, die in den Sozialwissenschaften diskutiert und verwendet wird. In der Soziologie und hier besonders in der empirischen Sozialforschung meint „Öffentlichkeit“ etwas anderes: Hier wird zwischen der veröffentlichten Meinung unterschieden, wie sie etwa in den Massenmedien zu finden ist, und der davon unterschiedenen Öffentlichkeit oder öffentlichen Meinung im engeren Sinn. Dieser Öffentlichkeitsbegriff entspricht, anders als der systemtheoretisch fundierte Öffentlichkeitsbegriff, wie ihn Gerhards und Neidhardt entwickelt haben, methodologisch eher dem individualistischen Paradigma der Sozialwissenschaften, das davon ausgeht, dass Gesellschaft die unbeabsichtigte Folge des aggregierten Handelns von Individuen ist (vgl. Esser, 1999). „Öffentlichkeit“ ist so verstanden die Aggregation dessen, was die Mitglieder einer Gesellschaft über ein vorgegebenes Thema denken. Das Ergebnis dieser Aggregation bildet dann die öffentliche Meinung. Die Einstellungen von Individuen können dabei durch die verschiedenen Erhebungsverfahren der empirischen Sozialforschung ermittelt werden.

Obwohl sie analytisch deutlich unterschieden sind, stehen beide Formen von Öffentlichkeit in einem wechselseitigen Abhängigkeitsverhältnis. Die veröffentlichte Meinung bleibt nicht ohne Einfluss auf die öffentliche Meinung, allerdings muss man sich von einfachen Wirkungsanahmen verabschieden. Medien haben allenfalls eine Agenda-Setting- Funktion, determinieren aber nicht die öffentliche Meinung. An Stelle des „top-down“-Modells der Medienwirkungsforschung, das Medien einen unmittelbaren Einfluss auf die öffentliche Meinung unterstellt (kritisch dazu Schenk, 1999), gewinnen die Mediennutzer als Akteure und aktive Rezipienten

in der wissenschaftlichen Diskussion über Medien zunehmend an Bedeutung (vgl. Peters, 1999b; Schweiger, 2007).

Je nach Verständnis von Öffentlichkeit stehen unterschiedliche Instrumente zur Verfügung, um Öffentlichkeit empirisch fassen zu können. Öffentlichkeit verstanden als öffentliche Meinung wird mit dem Instrumentarium der Einstellungsforschung untersucht. Einstellung ist der Korrespondenzbegriff auf der Mikroebene zum Begriff der öffentlichen Meinung auf der gesellschaftlichen Makroebene. Ebenso wie „Öffentlichkeit“ ist auch „Einstellung“ sowohl ein wissenschaftlicher Fachbegriff als auch Begriff der Alltagssprache. Zudem konkurrieren in der wissenschaftlichen Literatur unterschiedliche Einstellungskonzepte.

Weit verbreitet in der sozialwissenschaftlichen Einstellungsforschung sind Rational-Choice (RC)-Einstellungsmodelle. Böhner und Wänke (2002:5) zufolge konzipiert das RC-Modell Einstellungen als bilanzierende Bewertungen von gedanklichen Objekten. Dieses Einstellungsmodell hat eine Reihe von Voraussetzungen. So muss zum Beispiel das Einstellungsobjekt ebenso wie die Eigenschaften dieses Einstellungsobjekts zumindest annähernd bekannt sein, was bei technischen und wissenschaftlichen Neuerungen häufig nicht der Fall ist, wenn Erfahrungen mit dem Einstellungsobjekt ebenso wie mit dessen Eigenschaften fehlen. Wie die empirische Forschung gezeigt hat, lässt sich daher das Rational-Choice-Einstellungskonzept für die Erforschung der Einstellungen zu technischen Innovationen wie der Gentechnik nur sehr bedingt anwenden (vgl. auch Urban/Pfenning, 1999).

Einen anderen Weg ging der französische Sozialpsychologe Serge Moscovici, der ein theoretisches Konzept entwickelt hat, um analysieren zu können, wie Neuerungen in die Weltdeutungen von Individuen und Gruppen integriert werden – den Ansatz der „Sozialen Repräsentationen“ (Moscovici, 2000; Bauer/Gaskell, 1999). Danach werden Einstellungen nicht individuell in einem rein intrapersonalen Prozess gebildet, wie es die RC-Einstellungstheorie unterstellt, sondern in sozialen Milieus. Einstellungen entstehen durch die Integration von neuen Informationen in bereits existierende Vorstellungen und Denkmuster, sogenannte Repräsentationen. Formal können soziale Repräsentationen beschrieben werden als Relationen zwischen drei Elementen: Subjekten beziehungsweise Milieus als Träger von Repräsentationen, dem repräsentierten Objekt und einem Projekt oder einem pragmatischen Kontext einer sozialen Gruppe, aus dem heraus erst die Repräsentation einen Sinn ergibt. Das heißt, im Unterschied zum oben diskutierten RC-Einstellungskonzept, bei dem lediglich die Eigenschaften eines Einstellungsobjekts bewertet und bilanziert werden, wird das Einstellungsobjekt diesem Ansatz zufolge in einen schon

existierenden Kontext integriert. Wenn es auch schwer ist, Moscovicis Konzept sozialer Repräsentationen in quantitativen Surveys adäquat zu operationalisieren, hat es doch Implikationen für die Interpretation der Daten. Anders als es das RC-Konzept unterstellt, ist Nicht-Wissen über die Auswirkungen, womit wir gerade bei neuen Themen unabhängig von individuellen Defiziten auch auf der gesellschaftlichen Ebene konfrontiert sind, kein disqualifizierendes Merkmal für Einstellungen. In diesem Fall adressiert die Forschung das Problem, wie es unter diesen Voraussetzungen zur Einstellungsbildung kommt und welche Parameter zur Einstellungsbildung herangezogen werden.

8.4 Datenbasis

Die folgenden Analysen beruhen auf Daten der Eurobarometerstudien 73.1 von 2010 und 64.3 von 2005. Das Eurobarometer 73.1 ist die siebte Eurobarometer-Befragung, die sich mit den Einstellungen der europäischen Öffentlichkeit zur Gentechnik und ihrer Anwendungen beschäftigt. Die Einstellungen der Europäerinnen und Europäer zur Gentechnik waren zuvor Gegenstand von Befragungen in den Jahren 1991, 1993, 1996, 1999, 2002 und 2005. Das Fragenprogramm der Befragungen, das seit 1996 von einer internationalen, von Professor George Gaskell koordinierten Forschungsgruppe entwickelt wird, nimmt neben Zeitreihen, das heißt Fragen, die identisch in jedem Survey erhoben werden und für die daher Daten über einen längeren Zeitraum vorliegen, immer auch aktuelle Entwicklungen und neue Themen auf, etwa die synthetische Biologie im Eurobarometer 73.1.

Eurobarometer-Befragungen sind mündliche Befragungen, das heißt Interviewer suchen die nach einem mehrstufigen Zufallsverfahren ausgewählten Befragungspersonen auf, um das Interview durchzuführen. Die Stichproben der Eurobarometer-Befragungen sind für die beteiligten Länder repräsentativ, das heißt die Stichprobe bildet ein kleineres Abbild der jeweiligen Gesamtgesellschaft, mit der Einschränkung, dass nur Personen ab einem Alter von 15 Jahren zur Grundgesamtheit zählen, aus der die Befragungspersonen rekrutiert wurden. Pro Land werden rund 1000 Personen befragt, wobei es infolge der großen Bevölkerungsunterschiede in Europa einige Abweichungen von dieser Regel gibt.

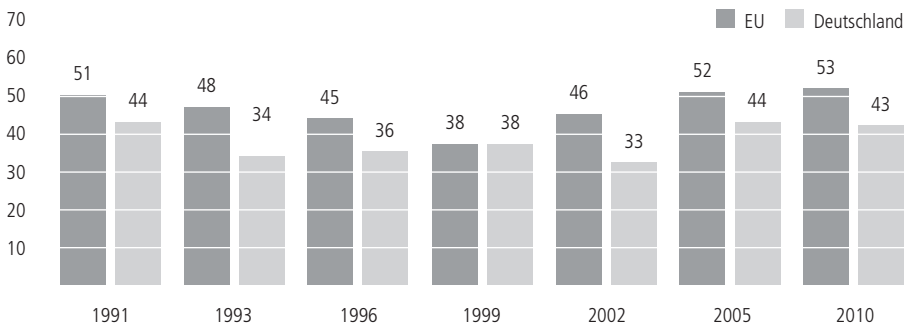
Anders als 2005 war die Gentherapie in der Befragung von 2010 nicht mehr Schwerpunktthema. Anstelle einer ganzen Fragebatterie, die die verschiedenen Facetten der Wahrnehmung der Gentherapie abhandelt, steht als abhängige Variable nur eine Bewertungsfrage zur Gen-

therapie zur Verfügung. Daher wurden die Analysen mit dem Datensatz von 2005 belassen und soweit ergänzt, als in 2010 aktuellere Daten zur Verfügung stehen.⁴

8.5 Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2010

Der erste Import gentechnisch veränderten Sojas nach Europa hat, wie bereits erwähnt, erheblich zur Intensivierung der Debatte um die Gentechnik beigetragen. Es ist vor diesem Hintergrund nicht überraschend, dass nach 1996 die Zustimmung zur Gentechnik insgesamt in vielen Ländern Europas zum Teil deutlich zurückgegangen ist (vgl. Gaskell/Bauer, 2001). Seither ist die Zustimmung zur Gentechnik in Europa wieder angestiegen (Gaskell et al., 2010). In Deutschland ist die Zustimmung generell auf einem niedrigeren Niveau, aber seit dem Tiefpunkt im Jahr 2002 wieder angestiegen. Sie erreicht mittlerweile wieder das Niveau vor den „years of controversy“.

Abbildung 1: Unterstützung der Biotechnologie und Gentechnik (in Prozent)



Quelle/Datenbasis: European Commission 1997; Eurobarometer 46.1, 52.1, 58.0, 64.3, 73.1,⁵ (eigene Berechnungen).

- 4 Die Fragen zur Gentherapie wurden nur einer zufällig ausgewählten Hälfte der Befragten vorgelegt. Dieses so genannte split-half Verfahren wurde gewählt, um in Anbetracht der Bandbreite, die die Gentechnik mittlerweile erreicht hat, die erforderliche Breite mit einer Tiefe des Fragenprogramms verbinden zu können, die noch sinnvolle Analysen zulässt.
- 5 Von 1991 bis 2005 wurde in einem Split-Half Verfahren jeweils der Hälfte der Befragten nach ihrer Einschätzung zur Biotechnologie, die andere Hälfte nach ihrer Einschätzung der Gentechnik befragt. Ziel dieser Unterscheidung war es, Semantisierungseffekte (Unterscheiden sich die Reaktionen auf die verbalen Stimuli „Gentechnik“ und „Biotechnologie“?)

Die Zustimmungswerte zu Gentechnik/Biotechnologie lassen sich nicht einfach auf die einzelnen Anwendungen der Gentechnik übertragen. Differenzierte empirische Studien zur Wahrnehmung der Gentechnik zeigen seit Jahren ein mehr oder weniger einheitliches Grundmuster, wonach Anwendungen in der Landwirtschaft auf deutlich weniger Akzeptanz stoßen als Anwendungen in der Medizin (vgl. u. a. Hampel/Renn, 1999).⁶ Während für die verbreitete Ablehnung landwirtschaftlicher Anwendungen der Gentechnik ein breites Bündel an Ursachen verantwortlich ist – auf der einen Seite werden Risiken dieser Anwendungen befürchtet, während andererseits ein wahrgenommener Nutzen fehlt, der das Inkaufnehmen der befürchteten Risiken rechtfertigt (Gaskell et al., 2004) – ist die breite Akzeptanz der Gentechnik im medizinischen Bereich vor allem durch hohe Nutzenerwartungen begründet, etwa die auch kommunikativ aus dem Wissenschaftssystem gestützte Erwartung neuer Therapieformen für bislang noch unheilbare Krankheiten. Risiken und ethische Probleme, die durchaus gesehen werden, treten demgegenüber in den Hintergrund.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass die Gentherapie, die wie wenige andere Anwendungen direkt mit Heilungserwartungen assoziiert werden kann, wie andere Anwendungen der roten Gentechnik auf eine breite Zustimmung stößt. Im Biotech-Survey aus dem Jahr 1997 war dies tatsächlich der Fall. In dieser bundesweiten Repräsentativbefragung wurde explizit nach der Akzeptanz der Gentherapie gefragt, wobei die Fragenformulierung auf die Therapie von Zellkrankheiten fokussiert war. Das Ergebnis dieser Studie war eindeutig: Nach der genetischen Diagnose war die Gentherapie unter zehn erfragten Anwendungen diejenige Anwendung der Gentechnik, die in der deutschen Öffentlichkeit die größte Zustimmung fand (vgl. Hampel/Pfennig, 1999:32f.). Fast 70 % befürworteten die Anwendungen der Gentechnik zur Therapie von Zellkrankheiten.⁷ Noch deutlicher wird die Zustimmung zur Gentherapie im Biotech-Survey, wenn man die Gruppe derjenigen betrachtet, die dieser Anwendung der Gentechnik negativ gegenüber stehen. Nur 9 % der Befragten äußerten ablehnende Urteile über die Gen-

messen zu können. Für diese Analyse wurden die beiden Teilstichproben vereint. 2010 wurde auf diese Unterscheidung verzichtet und direkt nach der Bewertung der Biotechnologie/Gentechnik gefragt.

- 6 Eine Ausnahme von dieser Regel bildeten Xenotransplantationen, die in der Eurobarometer-Befragung von 1996 noch kritischer gesehen wurde als gentechnisch-veränderte Lebensmittel (vgl. Durant et al., 1998:256,258).
- 7 Damit liegt die Gentherapie in ihrer Akzeptanz etwas hinter der Sonnenenergie (81 % Zustimmung) und auf einem Niveau mit der Telekommunikation (70 %) sowie der Computer- und Informationstechnologie (71 %).

therapie. Das heißt, zum Zeitpunkt des Biotech-Surveys 1997 war die Gentherapie vor allem mit positiven Erwartungen verbunden und weithin akzeptiert.

Wie bereits erwähnt wurde, gab es seither wiederholte gentherapeutische Versuche, die nicht immer zu positiven Ergebnissen führten. Darüber hinaus geriet nach der Geburt des Klon schafts Dolly auch die medizinische Anwendung der Gentechnik⁸ in das Blickfeld einer kritischen Öffentlichkeit. Debatten entzündeten sich beispielsweise um die Frage, ob es erlaubt werden soll, mit menschlichen embryonalen Stammzellen zu forschen oder ob bald mit menschlichen Klonen zu rechnen sei.⁹ In Deutschland bewegte die Debatte um die Elmauer Rede von Peter Sloterdijk vor allem das Feuilleton, das sich in umfangreichen Leitartikeln mit der Frage eines genetischen Eingriffs in den menschlichen Genpool beschäftigte. Das heißt, auch die medizinische Anwendung der Gentechnik hat einen Teil ihrer Unschuld verloren. Es ist daher zu fragen, ob das positive Verhältnis der deutschen Bevölkerung gegenüber der Gentherapie, wie es noch 1997 festgestellt werden konnte, nach wie vor Bestand hat.

Da sich die Regulierung als eine zentrale Variable für die Akzeptanz oder Ablehnung von Technologien herausgestellt hat (vgl. Hampel/Pfenning, 1999), wurde im Rahmen der Eurobarometer-Studien 64.3 von 2005 und 73.1 von 2010 die Befürwortung oder Ablehnung der Gentherapie in Abhängigkeit von der Strenge der gesetzlichen Regulierung erhoben.^{10,11} Operationalisiert wurde die Zustimmung oder Ablehnung neuer Technologien beziehungsweise Anwendungen der Gentechnik in den Eurobarometer-Studien daher über die folgenden Antwortmöglichkeiten:

1. Zustimmung, solange die üblichen Gesetze angewandt werden
2. Zustimmung bei strengerer Regulierung
3. generelle Ablehnung bei gleichzeitiger Zustimmung zu begründeten Einzelfällen
4. totale Ablehnung

8 Auch wenn die Klonierung keine Anwendung der Gentechnik im engeren Sinn ist, wird sie doch als Anwendung der Gentechnik wahrgenommen.

9 Von Dr. Seed und der Sekte der Raelianer folgten bald Ankündigungen des Klonens von Menschen.

10 In der Eurobarometerbefragung von 2005 wurde zusätzlich explizit nach der Zustimmung bzw. Ablehnung der Gentherapie gefragt.

11 Diese Operationalisierung reflektiert die Erkenntnis der sozialwissenschaftlichen Einstellungsforschung zu neuen Technologien, dass Zustimmung oder Ablehnung neuer Technologie abhängig vom Kontext ihrer Anwendung sind und hier ganz wesentlich von Governance-Fragen.

Betrachten wir zunächst die Zustimmung beziehungsweise Ablehnung der Gentherapie, so hat sich im Jahr 2005, zum Zeitpunkt der Eurobarometer-Befragung 64.3, die Situation gegenüber dem Biotech-Survey von 1997 deutlich geändert.¹² Die breite Zustimmung zur Gentherapie ist verschwunden. Im Jahre 2005 war die Zustimmung zur Gentherapie deutlich niedriger als 1997 (Abbildung 2).

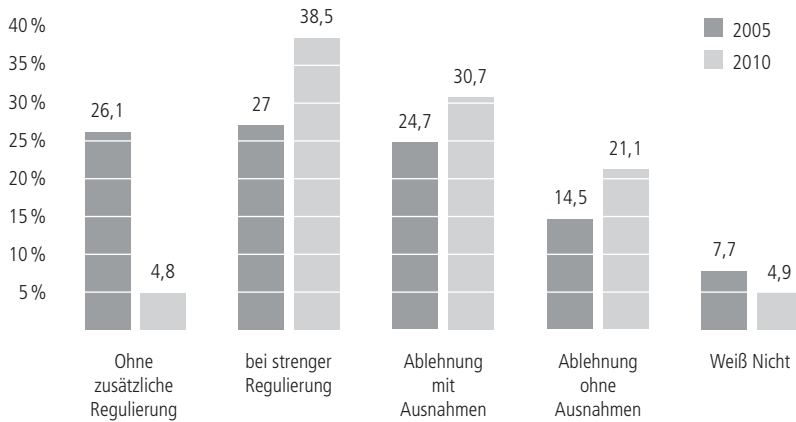
Ein Viertel der Befragten (26 %) stimmte im Jahr 2005 der Gentherapie im Rahmen der geltenden gesetzlichen Rahmenbedingungen zu, ein weiteres Viertel (27 %) befürwortete zwar ebenfalls die Gentherapie, forderte aber eine strengere Regulierung. Ein weiteres Viertel lehnte die Gentherapie (25 %) zwar prinzipiell ab, stimmte aber im konkreten Einzelfalle einer Anwendung zu. Prinzipielle Ablehnung, gleichgültig wie der Regulierungskontext aussieht, gab es nur bei 15 %. Immerhin jeder Zehnte, 8 % der Deutschen, sah sich außerstande, hinsichtlich dieser Frage eine Einschätzung abzugeben.

Verglichen mit 2005 ist die Zustimmung zur Gentherapie im Jahr 2010 noch einmal geringer (siehe auch Kapitel 9.2, Indikator 2). Der Anteil derer, die der Gentherapie uneingeschränkt zustimmen, ist um 20 auf knapp 5 % im Jahr 2010 geradezu eingebrochen. Die eingeschränkte Zustimmung (Zustimmung, aber mit strengeren gesetzlichen Regeln) ist gegenüber 2005 von 27 auf knapp 40 % gestiegen. Leicht gestiegen ist auch der Anteil derer, die die Gentherapie zwar ablehnen, in Einzelfällen aber die Anwendung befürworten (von 25 auf 31 %). Ohne Einschränkung abgelehnt wird die Gentherapie 2010 von jedem vierten Befragten, deutlich mehr als 2005. Im Endergebnis haben wir einen deutlichen Rückgang der absoluten Befürwortung und eine Zunahme der absoluten Ablehnung unabhängig davon, wie die Gentherapie reguliert ist.

Ist diese Entwicklung nur in Deutschland zu beobachten? War im Jahr 2005 der Anteil derjenigen, die ohne zusätzliche Regulierung der Gentherapie zustimmen, in Deutschland größer als in der EU, haben sich die Verhältnisse im Jahr 2010 umgekehrt; die Europäerinnen und Europäer stehen der Gentherapie positiver gegenüber als die Deutschen. So ist der Anteil derer, die die Gentherapie generell ablehnen, in den 27 EU-Mitgliedstaaten nur halb so hoch wie in Deutschland, während gleichzeitig die Zustimmung deutlich größer ist. Fasst man die beiden

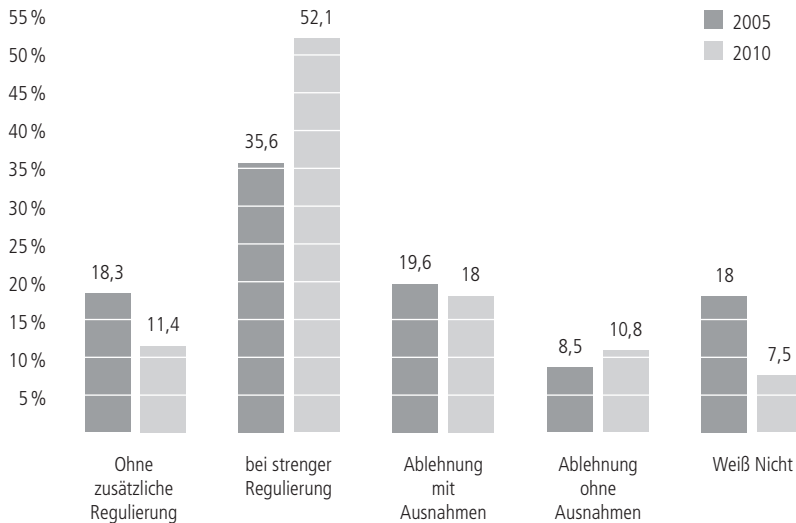
12 Dabei muss allerdings berücksichtigt werden, dass 2005 nicht mehr nach der Anwendung der Gentechnik zur Behandlung von Zellkrankheiten gefragt wurde, sondern allgemein nach der Behandlung von Krankheiten. Allerdings ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese semantische Änderung die gefundenen Unterschiede erklären kann, da qualitative Untersuchungen zeigen, dass medizinische Anwendungen der Gentechnik vor allem mit der Therapie bislang unheilbarer Krankheiten wie Krebs oder Aids assoziiert werden (vgl. Kronberger et al., 2001; Wagner et al., 2002).

Abbildung 2: Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (in Prozent)



Datenbasis: Eurobarometer 64.3, 2005; 73.1, 2010.

Abbildung 3: Unterstützung der Gentherapie in Europa (in Prozent)



Datenbasis: Eurobarometer 64.3, 2005; 73.1, 2010.

ersten Kategorien zusammen (uneingeschränkte Zustimmung, Zustimmung bei strengeren Regulierungen), erhalten wir in Deutschland einen Unterstützungswert von 43,3 %, während in Europa der Anteil der Befürworter der Gentherapie mit 63,5 % um über 20 % höher ist als in Deutschland (Abbildung 3).

Die Dynamik der Entwicklung der Einstellungen, die in Deutschland zu beobachten ist, findet sich in Europa nicht in gleicher Weise. Zwar gibt es auch in Europa einen Rückgang des Anteils derjenigen, die der Gentherapie auch ohne zusätzliche Regulierung zustimmen und einen Anstieg des Anteils derjenigen, die die Gentherapie zwar unterstützen, dies aber vorbehaltlich strengerer Regulierungen tun. Die Ablehnung der Gentherapie (eingeschränkt und uneingeschränkt) ist in Europa aber anders als in Deutschland faktisch auf gleichem Niveau geblieben.

Zustimmungswerte von über 70 %¹³ finden wir in Spanien (77,3 %), Großbritannien (73,5 %), den Niederlanden (72,1 %), Schweden (71,1 %) sowie dem Nicht-EU-Land Norwegen (75 %). Niedriger als in Deutschland ist die Zustimmung zur Gentherapie nur in Österreich (37,1 %).

Können wir etwas sagen über die Hintergründe, die zu diesen Einschätzungen führen? Betrachten wir die soziale Verortung der Gentherapie in Deutschland, sind einige bekannte Muster zu finden. So stehen Männer der Gentherapie positiver gegenüber als Frauen: Während 47,2 % der Männer der Gentherapie positiv gegenüberstehen, uneingeschränkt oder mit der Forderung nach einer strengeren Regulierung, sind es nur 41 % der Frauen. Hinsichtlich der strikten Ablehnung der Gentherapie unterscheiden sich die Geschlechter jedoch kaum. Unter keinen Umständen zur Akzeptanz der Gentherapie bereit ist ein Fünftel der Männer (22,1 %) und ein knappes Viertel der Frauen (24,5 %). Eher als Männer neigen Frauen zu einer Ablehnung der Gentherapie, die Ausnahmen zulässt (28,9 % gegenüber 24,6 %).

Befürworter der Gentherapie lassen sich eher bei besser Gebildeten als bei weniger Gebildeten finden: Während in der niedrigsten Bildungsgruppe nur 36 % der Gentherapie mehr oder weniger zustimmen, sind es in der mittleren Bildungsgruppe 44 % und in der höchsten Bildungsgruppe mit 54 % immerhin mehr als die Hälfte. Während in der niedrigsten Bildungsgruppe 28 % sich unter allen Umständen der Gentherapie verweigern, in der mittleren Bildungsgruppe immer noch 26 %, sinkt dieser Wert auf knapp 17 % in der höchsten Bildungsgruppe.

13 Bedingte und unbedingte Zustimmung sind hier aufaddiert.

Gemeinhin stehen Jüngere neuen Technologien positiver gegenüber als Ältere. Betrachten wir nur die unbedingte Ablehnung der Gentechnik, scheint sich dieses Bild zu bestätigen. Während von den 15-24-Jährigen nur 16,4 % die Gentherapie grundsätzlich ablehnen, sind es bei den 25-39-Jährigen schon 20 % und bei den über 54-Jährigen immerhin 26,3 %. Hinsichtlich der Zustimmung zur Gentherapie gibt es dagegen keine Unterschiede zwischen den Altersgruppen. Eine genauere Betrachtung der Ablehnung zeigt, dass Ältere und Jüngere zwar in annähernd gleichem Maße die Gentherapie ablehnen, dass bei den Jüngeren die Bereitschaft, Ausnahmen zuzulassen, höher ist als bei den Älteren. Während bei den unter 40-Jährigen jeweils über 30 % (31,5 % der unter 25-Jährigen und 33,8 % der 25–39-Jährigen) zwar die Gentherapie ablehnen, aber zu Ausnahmen bereit sind, sind es bei den über 54-Jährigen nur 26,6 %.

Die Ablehnung neuer Technologien wird im öffentlichen Diskurs von Akteuren aus Wissenschaft und Politik häufig als emotionale Reaktion interpretiert. Wie sieht es bei der Zustimmung beziehungsweise Ablehnung der Gentherapie aus? Hier wurden die Probanden gefragt, inwieweit sie von den Themen, die im Survey erhoben wurden, emotional berührt wurden. Die Antwortvorgaben waren: „gar nicht“, „etwas“, „stark“, „sehr stark“ und „extrem stark“. Es sind nicht die emotional Involvierten, die die Gentherapie ablehnen. Betrachten wir die emotionale Involviertheit, dann finden wir bei den gar nicht involvierten (31,9 %) eine weite Verbreitung von unbedingter Ablehnung der Gentherapie. Die geringste Ablehnung mit rund 16 % finden wir dagegen bei den emotional sehr stark Involvierten, der Gruppe, in der mit 53 % auch die Zustimmung zur Gentherapie am höchsten ist. Umgekehrt ist die Zustimmung zur Gentherapie bei den emotional überhaupt nicht Involvierten (30,8 %) mit Abstand am niedrigsten.

Befürworter und Gegner der Gentherapie unterscheiden sich auch durch eine unterschiedliche Gewichtung von Wissenschaft und Ethik im Fall, dass der ethische und der wissenschaftliche Standpunkt zur regenerativen Medizin¹⁴ zu unterschiedlichen Ergebnissen kommen. Während mehr als die Hälfte (58 %) derer, die entschieden die Aussage ablehnen, dass im Fall eines Konflikts zwischen Wissenschaft und Ethik der Wissenschaft Vorrang eingeräumt werden soll, die Gentherapie entschieden ablehnen, befürworten fast zwei Drittel derer, die dem wissenschaftlichen Standpunkt den Vorrang einräumen, die Gentherapie.

14 Diese Governance-Fragen wurden nicht gezielt zur Gentherapie gestellt, sondern auf einer abstrakteren Ebene für die regenerative Medizin.

Vor diesem Hintergrund ist es nicht überraschend, dass auch die Religiosität einen Einfluss auf die Bewertung der Gentherapie hat. Religiöse Menschen stehen der Gentherapie kritischer gegenüber als nicht-religiöse Menschen; Religiosität ist aber weit davon entfernt, Unterschiede der Bewertung der Gentherapie erklären zu können. Zwar lehnen fast 30 % derjenigen, die an Gott glauben, die Gentherapie ganz und gar ab (28,8 %, weitere 26,3 % lehnen sie ab, sind aber zu Ausnahmen bereit), aber auch knapp 20 % der Atheisten tun dies. Umgekehrt befürwortet zwar mehr als die Hälfte (50,2 %) der Atheisten mehr oder weniger stark die Gentherapie, dies tun aber auch fast 40 % der Religiösen (39,5 %).

Anders als Bildung und Religiosität wirken sich die Einstellungen zu Technik und Wissenschaft nicht auf die Bewertung der Gentherapie aus. Fortschrittsglauben aber auch Skepsis gegenüber wissenschaftlicher Forschung wirken sich nur in geringem Maße auf die Bewertung der Gentechnik aus.¹⁵ Dagegen korreliert die Bewertung der Gentherapie eng mit der Bewertung anderer biomedizinischer Anwendungen auf der Grundlage molekularbiologischer Verfahren und Erkenntnisse aus Stammzellforschung und Xenotransplantationen, aber auch Human Enhancement. Beispielsweise lehnen zwei Drittel derjenigen, die Xenotransplantationen oder die embryonale Stammzellforschung entschieden ablehnen, auch die Gentherapie ab.

Über die Gründe für den oben dargestellten Rückgang der unbedingten Zustimmung zur Gentherapie kann nur spekuliert werden. Anders als das Eurobarometer 2005 enthält das Eurobarometer 2010 nur eine einzige Bewertungsfrage zur Gentechnik, sodass kontextualisierende Analysen, wie sie mit den Daten von 2005 möglich waren (s. u.) mit den Daten des Eurobarometers 2010 nur in geringem Umfang möglich sind. Analysen zeigen aber, dass der Rückgang der Zustimmung alle gesellschaftlichen Gruppen und auch andere medizinische Anwendungen betrifft (vgl. Gaskell et al., 2010). Eine Ursache könnte darin liegen, dass im Jahr 2010 gegenüber 2005 der Wunsch stärker geworden ist, Entscheidungen nicht dem Markt zu überlassen, sondern gesellschaftliche Bedürfnisse vermehrt zu berücksichtigen. 2005 wurde allgemein nach den erwünschten Grundlagen der Regulierung gefragt: wissenschaftliche Evidenz oder moralische Beurteilung. 2005 gaben 32,9 % an, dass Entscheidungen über neue Technologien hauptsächlich auf der Grundlage moralischer und ethischer Gesichtspunkte getroffen werden sollten, während die große Mehrheit (60,7 %) für Entscheidungen auf der Grundlage wissenschaftlicher Evidenz über die Risiken und Nutzen plädierte. 2010 wurde die gleiche

15 Korrelationsanalysen weisen mit Werten von Kendalls T_B von unter 0,1 nur einen sehr schwachen Zusammenhang aus.

Frage leicht modifiziert gestellt, und zwar in Bezug auf die synthetische Biologie und auf das Klonen von Tieren: Hinsichtlich der Regulierung der synthetischen Biologie plädiert 2010 eine knappe Mehrheit der Deutschen für eine Regulierung auf der Grundlage moralischer und ethischer Gesichtspunkte, während nur eine Minderheit (34,3 %) für eine Regulierung auf der Grundlage von wissenschaftlicher Evidenz eintritt. Bei dem Klonen von Tieren ist diese Tendenz zu einer Präferenz auf der Grundlage ethischer und moralischer Überlegungen gegenüber wissenschaftlicher Evidenz noch deutlicher ausgeprägt (59,7 % gegenüber 27 %). Auch wenn die Frageformulierungen nicht deckungsgleich sind, zeichnet sich doch eine Zunahme der Bedeutung moralischer und ethischer Argumente zu Lasten einer auf wissenschaftlicher Evidenz beruhenden Bewertung ab. Zu beobachten ist auch, dass die große Mehrheit eine strenge Regulierung durch den Staat einfordert (79 % bei der synthetischen Biologie und 85,5 % beim Klonen von Tieren). Eine Selbstregulierung der Märkte wird dagegen nur von kleinen Minderheiten präferiert (11,1 % bei der synthetischen Biologie und 5,2 % beim Klonen von Tieren).

Während die Forderung nach einer strengen Regulierung durch den Staat in Deutschland nicht häufiger vertreten wird als in Europa, ist die Bedeutung ethischer und moralischer Entscheidungskriterien in Deutschland deutlich größer als in Europa, wo lediglich ein Drittel (33,7 %) bei der synthetischen Biologie und 44,6 % beim Klonen ethischen Überlegungen den Vorrang gibt. 2005, als allgemein nach der Entscheidungsgrundlage für neue Technologien gefragt wurde, gab es nur vergleichsweise geringe Unterschiede zwischen Deutschland und den anderen Mitgliedsstaaten der EU.

8.6 Zum Kontext der Bewertung der Gentherapie – Analysen des Eurobarometer von 2005

8.6.1 Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie

Im Rahmen der Eurobarometer-Befragung von 2005 war, anders als 2010, Gentherapie eines der Schwerpunktthemen, so dass es möglich war, genauere und weiterreichende Analysen durchzuführen als dies mit der Eurobarometerbefragung von 2010 möglich ist. So finden sich in der Eurobarometer-Befragung von 2005 nicht nur Fragen zu Zustimmung und Ablehnung der Gentherapie, sondern auch Fragen nach der Nutzen- und Risikowahrnehmung sowie nach der Einschätzung der moralischen Akzeptabilität dieser Anwendungen. Im Eurobarometer 2010 fehlen diese Items leider.

Obwohl die Gentherapie an den gesellschaftlich zentralen und akzeptierten Wert „Gesundheit“ anschließt, ist der Anteil derer, die diese Anwendung der Gentechnik für moralisch akzeptabel halten, mit 51 % überraschend niedrig (17 % entschiedene und 34 % moderate Befürworter). Fast genau so hoch wie der Anteil derer, die die Gentherapie moralisch für voll und ganz akzeptabel halten, ist allerdings auch der Anteil derjenigen, die dies entschieden ablehnen (15,5 %) (siehe auch Kapitel 9.2, Indikator 1). Bei der Bewertung der moralischen Akzeptabilität finden wir einen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern: 59 % der Männer halten die Gentherapie moralisch für akzeptabel, aber nur 44 % der Frauen. Auffällig ist, dass die Verbreitung der Einschätzung, dass die Gentherapie moralisch akzeptabel ist, mit zunehmendem Bildungsgrad ansteigt. Während nur 39 % der Befragten in der niedrigsten Bildungsgruppe (höchster Schulabschluss mit 15) die Gentherapie für moralisch akzeptabel halten, sind es immerhin 62 % in der höchsten Bildungsgruppe.

Auch die Nutzenwahrnehmung der Gentherapie fällt überraschend zurückhaltend aus. Vom Nutzen der Gentherapie ist nur etwas mehr als die Hälfte der Deutschen (56 %) mehr oder weniger überzeugt.¹⁶ Auch hier finden wir, wie häufig bei der Wahrnehmung der Gentechnik, einen deutlichen Unterschied zwischen den Geschlechtern: Während sich 64 % der Männer von der Gentherapie einen gesellschaftlichen Nutzen erwarten, sind es nur 49 % der Frauen. Wie die Einschätzung der moralischen Akzeptabilität steigt auch die Nutzenwahrnehmung der Gentherapie mit zunehmender Bildung: Während 64 % in der höchsten Bildungsgruppe die Gentherapie für nützlich halten, sind es in der niedrigsten Bildungsgruppe nur 45 %. Bei der zuletzt genannten Gruppe ist der Anteil derer, die diese Frage nicht beantworten können, mit 21 % annähernd doppelt so hoch wie bei den anderen Bildungsgruppen.

Wie sieht es mit der Risikowahrnehmung der Gentherapie aus? Gentherapie wird mehrheitlich als riskant eingeschätzt. Über die Hälfte der Befragten (54 %) erwarten, dass die Gentherapie mit Risiken verbunden ist, immerhin jeder Fünfte (21 %) ist davon voll und ganz überzeugt. Anders als bei der Nutzenwahrnehmung und bei der moralischen Bewertung gibt es bei der Risikowahrnehmung keine interpretierbaren Unterschiede zwischen den Geschlechtern, lediglich der Anteil Meinungsloser ist bei den Frauen (17 %) deutlich größer als bei den Männern

16 19 % der Befragten sind voll und ganz davon überzeugt, dass die Gentherapie von Nutzen für die Gesellschaft ist, 37 % sind davon eher überzeugt. Auf der andern Seite meinen 14 % entschieden, dass kein Nutzen der Gentherapie erwartet werden kann.

(10 %). Deutliche Unterschiede in der Wahrnehmung des Risikos der Gentherapie gibt es auch zwischen den verschiedenen Altersgruppen, wobei es hier keine linearen Effekte gibt – die mittleren Altersgruppen zwischen 25 und 64 Jahren liegen in ihrer Einschätzung der Risiken der Gentherapie ziemlich eng zusammen, wohl aber deutliche Unterschiede zwischen der jüngsten und der ältesten Alterskohorte. Während sich bei der jüngsten Kohorte (15–24 Jahre) die Einschätzung, dass die Gentherapie riskant sei und die Einschätzung, dass die Gentherapie kein Risiko darstellt, die Waage halten (44 % sehen keine Gefahren, während 47 % die Gentherapie für riskant halten), überwiegt in der ältesten Kohorte eindeutig die Einschätzung, dass die Gentherapie riskant ist (62 % gegenüber 23 %). Zwar reduziert sich der Anteil der Meinungslosen in Bezug auf die Einschätzung der Risiken der Gentherapie mit steigender Bildung von 22 % in der niedrigsten auf 8 % in der höchsten Bildungsgruppe, aber sowohl die Einschätzung, dass Gentherapie riskant ist als auch die gegenteilige Einschätzung finden sich bei höher Gebildeten häufiger.¹⁷

8.6.2 Bewertung des Regulierungskontexts

Die Frage nach den Risiken wirft auch die Frage nach der Bewertung derjenigen Institutionen auf, die den Umgang mit der Gentherapie regulieren. In vielen Fällen lassen sich Vorbehalte gegenüber Anwendungen von Technologien im Allgemeinen wie der Gentechnik im Speziellen auch auf wahrgenommene Defizite in der regulativen Einbindung dieser Technologien beziehungsweise Anwendungen zurückführen (vgl. dazu Peters, 1999a; Hampel et al., 2000). Die Bedeutung der Regulierung wird auch deutlich, wenn man Zustimmung zur Gentherapie und die Zustimmung zur Gentherapie in Abhängigkeit von der Art der Regulierung zueinander in Beziehung setzt. Die Frage, ob die Regulierung der Gentherapie als angemessen empfunden wird, findet sich leider nur im Frageprogramm der Eurobarometerbefragung von 2005, nicht aber im Fragenprogramm von 2010. Auch die folgenden Analysen beziehen sich daher auf die ältere Befragung.

17 Während in der untersten Gruppe 24 % der Auffassung sind, dass Gentherapie nicht riskant ist und 55 %, dass sie riskant ist, sind die entsprechenden Zahlen bei der höchsten Bildungsgruppe 32 % (nicht riskant) und 60 % (riskant).

Das Vertrauen in die Sicherheit und die gesetzliche Regulierung der Gentherapie hält sich auch bei der Gentherapie in Grenzen.¹⁸ Nur etwas mehr als 6 % der Deutschen sind voll und ganz der Auffassung, dass die Gentherapie sicher und zufriedenstellend reguliert ist, immerhin noch 32 % sind davon mit Einschränkungen überzeugt (eher sicher). Umgekehrt sind 34 % eher und immerhin 18 % voll und ganz davon überzeugt, dass die Sicherheit nicht gegeben ist und die gesetzlichen Regulierungen nicht ausreichend sind. Diese Zurückhaltung ist keine deutsche Besonderheit. In keinem europäischen Land sind mehr als 8 % der Bevölkerung mit der Sicherheit und den Zulassungsmodalitäten der Gentherapie voll und ganz zufrieden.¹⁹

In der Bewertung der Sicherheit und der Regulierung der Gentechnik gibt es erhebliche Unterschiede zwischen Männern und Frauen. Während immerhin noch 10 % der Männer volles Vertrauen in die Sicherheit und die Regularien der Gentherapie haben, sind es bei den Frauen nur 3 %. Bei den Frauen findet man dagegen deutlich höhere Anteile an Befragten, die der Regulierung der Gentherapie überhaupt kein Vertrauen entgegenbringen (21 % gegenüber 14 % bei den Männern).

Das Vertrauen in die Sicherheit und Regulierung der Gentechnik ist bei höher Gebildeten größer als bei weniger Gebildeten. Aber selbst die höchste Bildungsgruppe bringt der Sicherheit und dem regulativen Umgang mit der Gentherapie nur ein eingeschränktes Vertrauen entgegen. Während in der untersten Bildungsgruppe 63 % wenig oder kein Vertrauen in die Sicherheit und die Regulierung der Gentherapie haben, sind es in der obersten Bildungsgruppe nur 49 %. Besonders auffällig ist hier, dass der Anteil derjenigen, die überhaupt kein Vertrauen haben, von 29 % in der untersten auf 9 % in der obersten Bildungsgruppe zurückgeht. Deutlich wird die Bildungsabhängigkeit der Bewertung der Sicherheit und der Regulation der Gentherapie, wenn wir das durchschnittliche Wissensniveau in Abhängigkeit von der Einschätzung der Regulierung der Gentherapie betrachten: Während diejenigen, die sehr zufrieden mit der Regulierung der Gentherapie sind, im Durchschnitt 6,5 der zehn Wissensfragen²⁰ richtig beantwortet haben,

18 Es muss allerdings davon ausgegangen werden, dass die rechtlichen Regularien in der Öffentlichkeit weitgehend unbekannt sind. Dieser Indikator ist daher eher eine Einstellungs- als eine Bewertungsvariable.

19 Aus diesem Befund lässt sich nicht ableiten, dass die Regulierungen tatsächlich unzureichend sind. Sie verweisen eher auf die Wahrnehmung einer abstrakten Bedrohung, die von missbräuchlichen Anwendungen ausgeht (vgl. dazu Zwick, 1999).

20 Diese Analyse bezieht sich auf die aggregierten Wissens- und Imagefragen.

werden von denjenigen, die mit der Regulierung der Gentherapie überhaupt nicht zufrieden sind, nur 4,7 Wissensfragen richtig beantwortet.

Die Frage nach den wahrgenommenen Risiken der Gentherapie und die Bewertung des regulativen Umgangs mit der Gentherapie wirft die Frage auf, inwieweit die Zustimmung zur Gentherapie von der Strenge der Regularien abhängt.

8.6.3 Der kognitive Kontext der Bewertung der Gentherapie²¹

Wenn wir die Einstellungen der deutschen Öffentlichkeit zur Gentherapie untersuchen wollen, ist nicht nur erforderlich, die Bewertung sozial zu verorten, vielmehr ist es ebenfalls notwendig, Einstellungen in den kognitiven Kontext anderer Einstellungen zu setzen. Wir fragen daher in einem weiteren Schritt, inwieweit die Einstellungen zur Gentherapie mit anderen Einstellungen zusammen hängen. Wir beginnen bei der Bekanntheit. Mitunter finden wir ein Muster der Akzeptanz innovativer Technologien, bei dem erst mit zunehmendem Bekanntheitsgrad die Ablehnung steigt. Dieses Muster war beispielsweise in den west- und südeuropäischen Ländern zu finden, in denen die Gentechnik 1996 noch auf vergleichsweise große Zustimmung gestoßen war (Durant et al., 1998). Nach 1996, als Gentechnik zu einem intensiv in den Medien wie auch in der Politik behandelten Thema wurde, ging die Akzeptanz der Gentechnik in diesen Ländern stärker zurück als in den vorher schon gentechnikkritischen Ländern Mittel- und Nordeuropas (Gaskell/Bauer, 2001).

Bei der Einschätzung der Gentherapie erhalten wir ein anderes Muster. Danach ist die Zustimmung zur Gentherapie bei denjenigen, denen diese Anwendung der Gentechnik zum Zeitpunkt des Interviews bereits bekannt war, deutlich größer als bei denjenigen, die zum ersten Mal davon hörten. Während von denjenigen, die zum Zeitpunkt des Interviews zum ersten Mal mit der Gentherapie konfrontiert wurden, 39 % zu einem positiven, aber 43 % zu einem negativen Urteil über die Gentherapie kamen, war die Zustimmung zur Gentherapie bei denjenigen, denen die Gentherapie bereits bekannt war, mit 63 % deutlich größer. Aber auch in dieser Gruppe lehnt ein knappes Drittel (31 %) die Gentherapie ab.

Die Akzeptanz technologischer Innovationen hängt direkt mit dem erwarteten Nutzen zusammen. Es ist aus der Theorie rationalen Handelns leicht abzuleiten, dass Innovationen ohne

21 Die folgenden Analysen beziehen sich auf die Daten des Eurobarometer 64.3 von 2005.

Nutzen ein erhebliches Scheiternsrisiko haben. Wir haben bereits gesehen, dass nur gut die Hälfte der deutschen Öffentlichkeit der Gentherapie einen gesellschaftlichen Nutzen zuschreibt. Der Zusammenhang zwischen der Nutzenwahrnehmung und der Zustimmung zur Gentherapie ist deutlich und entspricht den Erwartungen. Während 81 % derjenigen, die die Gentherapie für nützlich halten, dieser auch zustimmend gegenüber stehen, sind es nur 7 % derer, die in der Gentherapie keinen Nutzen sehen. Andererseits lehnen 92 % derjenigen, die in der Gentherapie keinen Nutzen sehen, diese Anwendung der Gentechnik ab, während nur 15 % derjenigen, die die Gentherapie für nützlich halten, diese auch ablehnen.

Risiken sind dagegen der Akzeptanz abträglich. Gerade in Zusammenhang mit der grünen Gentechnik (siehe Hampel/Torgersen, 2010) wird vor allem von Befürworterinnen und Befürwortern dieser Anwendung der Gentechnik die Überbetonung von Risiken durch die Öffentlichkeit als eine der Hauptursachen des bisherigen Scheiterns beklagt. Wie wir bereits gesehen haben, wird die Gentherapie von rund der Hälfte der Deutschen für eher oder sehr riskant gehalten. Führt die Einschätzung, dass die Gentherapie mit Risiken assoziiert wird, zu ablehnenden Urteilen? Es gibt einen statistischen Zusammenhang zwischen der Einschätzung der Risiken der Gentherapie und der Zustimmung zu dieser Anwendung der Gentechnik, dieser Zusammenhang ist aber weit davon entfernt, deterministisch zu sein. Zwar lehnen von denjenigen, die die Gentherapie für riskant halten, 55 % die Gentherapie ab, andererseits stimmen aber 42 % derjenigen, die die Gentherapie für riskant halten, dennoch für diese Anwendung der Gentechnik. Selbst von denjenigen, die entschieden die Auffassung vertreten, wonach die Gentherapie riskant sei, befürworten immerhin noch 29 % deren Anwendung. Das heißt, dass die Einschätzung, dass die Gentherapie mit Risiken verbunden ist, keine Vetowirkung in Hinblick auf die Zustimmung zu dieser Technologie hat.

Die Gentechnik wirft wie wenige andere Technologien ethische Probleme auf. Es ist daher kein Zufall, dass in Folge der Gentechnikdiskussionen Institutionen zur Klärung der ethischen Probleme geschaffen wurden (Galloux et al., 2002). Für einen nicht geringen Teil der Bevölkerung wirft auch die Gentherapie moralische Probleme auf. Wir haben bereits gesehen, dass nur rund die Hälfte der Befragten die Gentherapie für moralisch akzeptabel hält. Zwischen der Einschätzung der moralischen Akzeptabilität und der Unterstützung der Gentherapie besteht ein enger Zusammenhang. Während 83 % mit einer positiven Einschätzung der moralischen Akzeptabilität der Gentherapie diese unterstützen, lehnen wiederum 83 % derjenigen, die die Gentherapie für moralisch inakzeptabel halten, diese auch ab.

Wie hängen nun Nutzen- und Risikowahrnehmung, die Einschätzung der ethischen Akzeptabilität und die Unterstützung der Gentherapie zusammen?²² Aus der Unterstützung der Gentherapie, der Einschätzung der moralischen Akzeptabilität, der Risikoeinschätzung und der Nutzeneinschätzung lässt sich mit den Mitteln der Kombinatorik eine Typologie von Logiken erstellen, von denen drei Typen mehr als 70 % der Befragten²³ erfassen. Diese drei Typen oder Logiken nennen wir Befürworter, risikotolerante Befürworter und Gegner (vgl. Gaskell et al., 2007). *Befürworter* unterstützen die Gentherapie, halten diese für nützlich, nicht riskant und moralisch akzeptabel. *Risikotolerante Befürworter* unterscheiden sich von den Befürwortern dadurch, dass sie die Gentherapie nicht nur für nützlich und moralisch akzeptabel halten und sie unterstützen, sondern dass sie die Gentherapie durchaus als riskant einschätzen. *Gegner* sehen dagegen die Gentherapie als nicht nützlich, als riskant, als moralisch inakzeptabel und nicht unterstützenswert. Zu ungefähr gleichen Teilen finden wir Befürworter (26,4 %) risikotolerante Befürworter (22 %) und Gegner (28 %). Den anderen Logiken folgen insgesamt 28 % der Befragten.

Dabei gibt es einen deutlichen Unterschied zwischen Männern und Frauen. Während sich der Anteil der Unterstützer bei Männern und Frauen kaum unterscheidet (28 % bei Männern, 25 % bei Frauen), ist der Anteil der risikotoleranten Befürwortern bei den Männern fast doppelt so hoch wie bei den Frauen (29 % zu 15 %), während Frauen bei den Gegnern der Gentherapie deutlich überrepräsentiert sind (30 % bei den Frauen gegenüber 17 % bei den Männern).²⁴

Deutliche Unterschiede hinsichtlich der Bewertung der Gentherapie gibt es auch zwischen den verschiedenen Altersgruppen. Die mittleren Kohorten (25–64-Jährige) liegen zwar relativ eng beieinander (27 %). Bei den unter 25-Jährigen ist dagegen der Anteil der Befürworter mit 37 % doppelt so hoch wie bei der ältesten Kohorte (64 Jahre und älter) mit 18 %.²⁵

22 Der enge Zusammenhang zwischen der Nutzenwahrnehmung, der Wahrnehmung der moralischen Akzeptabilität und der Bewertung der Gentherapie macht es aus statistischen Gründen, dem Multikollinearitätsproblem, unmöglich, in einer Regressionsanalyse das jeweilige Gewicht von Nutzenwahrnehmung, Risikowahrnehmung und der Einschätzung der moralischen Akzeptabilität unter Kontrolle der jeweils anderen Faktoren auf die Bewertung der Gentherapie zu berechnen. Für die weitere Analyse wurde daher mit einer typisierenden Analyse gearbeitet.

23 In die Analyse wurden nur solche Fälle einbezogen, die alle Fragen nach der Nützlichkeit, dem Risiko, der moralischen Akzeptabilität und zur Unterstützung der Gentherapie beantwortet haben.

24 Zwischen 26 % (Männer) und 30 % (Frauen) haben eines der anderen Antwortmuster.

25 Während die Unterschiede hinsichtlich der Anteile der risikotoleranten Befürworter und der Gegner der verschiedenen Altersgruppen eher gering sind (mit der Ausnahme des deutlich niedrigeren Anteils an Gegnern der Gentherapie in der Gruppe

Wir haben bereits bei der Untersuchung von Bildung und Wissen gesehen, dass die Unterstützung der Gentherapie größer ist, je höher die Schulbildung des Befragten ist. Betrachten wir die Verteilung der drei unterschiedlichen Logiken in Abhängigkeit von der Bildung der Befragten finden wir ein eindeutiges Muster: Die Anteile der Gegner der Gentherapie unterschieden sich nur zwischen der höchsten Bildungsgruppe (18 %) und den beiden andern Bildungsgruppen. Ähnlich sieht es bei den risikotoleranten Befürwortern aus. Nur 19 % in den beiden unteren Bildungsgruppen, aber 32 % in der obersten Bildungsgruppe unterstützen trotz wahrgenommener Risiken die Gentherapie.

Bereits ältere Untersuchungen haben herausgefunden, dass die Bewertung der Gentechnik auch von der Bewertung ihres sozialen und regulativen Umfelds abhängt (vgl. Hampel/Renn, 1999). Wie wir gesehen haben, gilt dies auch für die Gentherapie, deren Unterstützung in Abhängigkeit von der Strenge der Regulierung erheblich variiert, wobei wir auch sehen konnten, dass nur eine Minderheit die Gentherapie grundsätzlich und unter allen Umständen ablehnt. Wir wenden uns nun der Frage zu, inwiefern sich das Vertrauen in die Sicherheit und die Regulierung der Gentherapie auf deren Unterstützung auswirkt. Wie erwartet, besteht zwischen beiden Einschätzungen ein enger Zusammenhang. Deutlicher als ein Koeffizient sind die bedingten Wahrscheinlichkeiten. Während von denjenigen, die volles Vertrauen in die Sicherheit haben, über 90 % die Gentherapie unterstützen (93 %, davon 56 % voll und ganz), lehnen 80 % derjenigen, die überhaupt kein Vertrauen in Sicherheit und Regulierung der Gentherapie haben, diese Anwendung auch ab. Interessant ist aber, dass sich bereits bei denjenigen, die der Sicherheit und dem regulativen Umgang mit der Gentherapie eher nicht vertrauen, Unterstützung und Zustimmung die Waage halten (45 % Ablehnung, 47 % Zustimmung).

Interessant ist in diesem Zusammenhang auch der Hinweis auf den Zusammenhang zwischen der Forderung nach gesetzlichen Regulierung und der Unterstützung der Gentherapie. Von denen, die mit der Sicherheit und der Regulierung der Gentherapie völlig unzufrieden sind, lehnen fast zwei Drittel (60 %) die Gentherapie unter allen Umständen ab. Umgekehrt stimmen drei Viertel (76 %) derer, die mit der Regulierung und der Sicherheit der Gentherapie völlig zufrieden sind, der Anwendung der Gentherapie zu, ohne dass weitere Regulierungen gefordert werden.

der 55-64-Jährigen (11 % gegenüber 23 % im Durchschnitt), steigt mit zunehmendem Alter der Anteil derer an, die einer anderen als der drei beschriebenen Logiken folgen (von 17 % in der jüngsten auf 32 % in der höchsten Alterskohorte).

Die Frage nach der Zufriedenheit mit der Regulierung der Gentherapie wirft auch die Frage auf, welche Kriterien bei der Regulierung im Vordergrund stehen sollten und wer letztlich die Entscheidung fällen sollte. Wir unterscheiden hier zwei Dimensionen: Die Dimension 1 unterscheidet zwischen einer elitären (Entscheidung durch Fachleute) und einer partizipativen (Entscheidung durch die Öffentlichkeit) Position; Dimension 2 unterscheidet danach, ob eher wissenschaftliche oder eher moralische Argumente ausschlaggebend sein sollen. Mit einer Kreuztabellierung dieser beiden Dimensionen erhalten wir die folgenden vier Typen (siehe Tabelle 1):

Tabelle 1: Prinzipien der Governance von neuen Technologien

	Entscheidung durch Fachleute	Entscheidung durch die Öffentlichkeit
Entscheidung auf der Grundlage wissenschaftlicher Argumente	Wissenschaftlich-Elitär	Wissenschaftlich-Populär
Entscheidung auf der Grundlage moralischer Argumente	Moralisch-Elitär	Moralisch-Populär

Quelle: vgl. Gaskell et al., 2007.

Die Unterschiede hinsichtlich der Akzeptanz der Gentherapie sind beeindruckend. Von denjenigen, die der Auffassung sind, dass am besten Fachleute auf der Basis wissenschaftlicher Argumente entscheiden sollten, lehnen nur 26 % die Gentherapie ab, während auf der anderen Seite fast zwei Drittel derer, die für eine Entscheidung durch die Öffentlichkeit auf der Grundlage moralischer Argumente plädieren (64 %), die Gentherapie ablehnen. Umgekehrt befürworten mehr als sechs von zehn (62 %) Befürwortern einer Entscheidung durch Fachleute auf der Grundlage wissenschaftlicher Argumente die Gentherapie, während nur 31 % der Befürworter einer Entscheidung durch die Öffentlichkeit auf der Grundlage moralischer Argumente sich positiv zur Gentherapie äußern. Interessant sind die beiden anderen Gruppen, die sich zwar unterscheiden, aber in einer unerwarteten Art und Weise. Nicht bei den Verfechtern eines wissenschaftlich-populären Entscheidungsmodus (35 %), sondern bei den Befürwortern eines moralisch-elitären Modus ist die Akzeptanz der Gentherapie größer (44 %). Da vor allem die Gegner der Gentherapie eine Entscheidung nach moralischen, nicht nach wissenschaftlichen

Kriterien präferieren, ist zu erwarten, dass eine an wissenschaftlichen Kriterien orientierte Kommunikation über die Gentherapie diese Gruppe nicht erreichen wird.

8.6.4 Bekanntheit und Bereitschaft zur Kommunikation

Die Daten des Eurobarometers 2005 ergeben, dass weniger als die Hälfte der Befragten vor dem Interview bereits von der Gentherapie gehört hat,²⁶ in Deutschland waren es gar nur 41 %. Damit lag die Gentherapie in ihrer Bekanntheit in Deutschland zwischen der Pharmakogenetik (22 %) und der Nanotechnologie (50 %) und weit entfernt von bekannteren Anwendungen wie der grünen Gentechnik.²⁷ Die geringe Bekanntheit der Gentherapie spricht dafür, dass Gentherapie in Deutschland – und nicht nur hier – bislang kein Gegenstand der Alltagskommunikation ist. Im europäischen Maßstab liegt die Bekanntheit der Gentherapie in Deutschland auf einem durchschnittlichen Niveau. Bedeutend bekannter ist die Gentherapie in den Niederlanden (73 %) und Österreich (67 %). Eine geringere Bekanntheit der Gentherapie finden wir dagegen eher in den Ländern Süd- und Osteuropas. So haben in Malta nur 22 %, in Lettland 32 % und in Griechenland 39 % vor dem Interview bereits von der Gentherapie gehört. In vielen Ländern gehört die Gentherapie nicht zur realen Umwelt einer Mehrheit der Bevölkerung.

Vor diesem Hintergrund wäre zu erwarten, dass Fragen der Gentherapie eher seltener zum Thema der Alltagskommunikation werden. Wie sieht es überhaupt mit der Bereitschaft aus, über Themen der Gentherapie zu kommunizieren? Sind die Gegnerinnen und Gegner der Anwendung der Gentherapie stärker bereit, auch offen für ihre Einschätzung einzutreten oder sind es die Befürworter? Um diese Frage beantworten zu können, wurde im Rahmen des Erhebungsprogramms der Eurobarometerbefragungen zur Gentechnik gefragt, ob die Befragten bereit wären, an einer öffentlichen Diskussion oder einem Hearing über Gentechnik teilzunehmen, ob sie eine Unterschriftenliste zur Gentechnik unterzeichnen würden und ob sie an einer Demonstration zur Gentechnik teilnehmen würden.

An Demonstrationen würden weder die Mehrheit der Befürworter noch die Mehrheit der Gegner der Gentherapie gerne teilnehmen. Jeweils mehr als die Hälfte gab an, auf keinen Fall an einer Demonstration über die Gentechnik teilzunehmen (57 % bei den Gegnern, 52 % bei

26 45 % in allen 25 Mitgliedsstaaten der EU, 47 % in den 15 ‚alten‘ EU-Ländern.

27 Bei gentechnisch veränderten Nahrungsmitteln liegt die Bekanntheit in Deutschland bei 89 %, in Europa immer noch bei über 80 %.

den Befürwortern). Dennoch ist die Bereitschaft der Gegner der Gentherapie, an einer Demonstration teilzunehmen etwas größer als die Bereitschaft der Befürworter (16 % gegenüber 12 %). In beiden Fällen handelt es sich aber nur um Minderheiten. Während sich bei der Bereitschaft zur Beteiligung an Demonstrationen Befürworter und Gegner der Gentherapie relativ ähnlich sind, unterscheiden sich beide Gruppen hinsichtlich ihrer Bereitschaft, sich an Diskussion oder Hearings zu beteiligen. Fast die Hälfte der Gegner (43 %) der Gentherapie gibt an, dass sie auf keinen Fall an einer öffentlichen Diskussion über die Gentechnik teilnehmen würden. Bei den Befürwortern der Gentherapie liegt dieser Anteil nur bei 22 %. Deutlich größer ist dagegen der Anteil der Befürworter, die sich wahrscheinlich (34 %) oder definitiv (13 %) an einer öffentlichen Diskussion beteiligen würden. Die entsprechenden Anteile der Gegner der Gentherapie sind mit 23 und 7 % deutlich niedriger. Für eine größere Aktionsbereitschaft der Befürworter der Gentherapie spricht auch, dass immerhin 38 % der Befürworter eine Petition zum Thema Gentechnik wahrscheinlich (30 %) oder bestimmt (8 %) unterschreiben würden, während von den Gegnern der Gentherapie nur 15 % (wahrscheinlich) oder 8 % (bestimmt) zu einer derartigen Handlung bereit wären. Deutlich wird auch der Unterschied zwischen Befürwortern und Gegnern der Gentherapie, wenn wir uns anschauen, wie hoch der Anteil derer ist, die auf keinen Fall eine Petition unterzeichnen würden. Er ist bei den Gegnern mit 46 % doppelt so hoch wie bei den Befürwortern.²⁸

8.7 Fazit

Die Gentherapie ist derzeit, anders als etwa gentechnisch veränderte Lebensmittel, kein die Massen bewegendes Thema. Die Bewertung der Gentherapie in der Öffentlichkeit kann derzeit als moderat positiv gesehen werden, die Zustimmung zur Gentherapie ist aber in den letzten Jahren wieder gesunken, wobei vor allem die unbedingte Akzeptanz der Gentherapie drastisch abgenommen hat. Das ist eine Entwicklung, die in Deutschland wesentlich stärker ausgeprägt ist als in Europa. Dass gleichzeitig die bedingte Akzeptanz zugenommen hat, ohne die Verluste der Zustimmung ganz ausgleichen zu können, verweist auf eine größere Skepsis einerseits, ande-

28 An diesem Muster ändert sich auch nichts, wenn man die extrem Urteilenden getrennt analysiert.

rerseits kann dies als Hinweis auf den Wunsch interpretiert werden, die Entwicklung auch in diesem Bereich der Medizin gesellschaftlich zu kontrollieren. Auch bei anderen Anwendungen der Gentechnik zeigt sich, dass der Wunsch zugenommen hat, die Entwicklung neuer Technologien und ihrer Anwendungen nicht nur den Marktkräften zu überlassen (Gaskell et al., 2010).

Gegenüber anderen Anwendungen der Gentechnik gibt es bei der Gentherapie einige markante Unterschiede: Bei den Einstellungen zur Gentherapie finden wir weniger polarisierte als ambivalente Einstellungen. Von Nutzen, ethischer Akzeptabilität und der Risikofreiheit der Gentherapie sind weite Teile der Öffentlichkeit nicht überzeugt, ohne dass wir auf der anderen Seite eine verbreitete Ablehnung finden. Nutzenwahrnehmung, ethische Bewertung und Unterstützung der Gentherapie hängen dabei so eng zusammen, dass wir hier in aller Regel konsistente Urteile finden. Anders sieht es bei der Risikowahrnehmung aus, die nicht automatisch zur Ablehnung führt – im Gegenteil, bei einem großen Teil der Befürworterinnen und Befürworter handelt es sich um risikotolerante Befürworter, die zwar die Risiken der Gentechnik sehen, aber dennoch diese Anwendung der Gentechnik unterstützen, da sie sie von Nutzen für die Gesellschaft und ethisch akzeptabel halten.

Wie bei vielen Anwendungen der Gentechnik finden wir auch bei der Gentherapie positivere Einstellungen bei Männern als bei Frauen und bei Jüngeren als bei Älteren, wobei sich hier vor allem die jüngsten und die ältesten Alterskohorten voneinander abheben. Im Unterschied zu anderen Anwendungen der Gentechnik führt aber mehr Wissen nicht zu einer Polarisierung der Einstellung, sondern auch zu insgesamt positiveren Einstellungen. Wenn auch die öffentliche Meinung zur Gentherapie geteilt ist und sich Zustimmung und Ablehnung die Waage halten, kann dennoch davon ausgegangen werden, dass Gentherapie nicht vordringlich zum Thema öffentlicher Auseinandersetzungen wird, nicht zuletzt weil die Bereitschaft der Befürworter der Gentherapie, sich in der gesellschaftlichen Diskussion aktiv zu beteiligen, größer ist als die Bereitschaft der Gegnerinnen und Gegner. In diesem Zusammenhang ist auch zu berücksichtigen, dass die Befürworter der Gentherapie und diejenigen, die mit der Regulierung der Gentherapie zufrieden sind, ein größeres Wissensniveau haben als diejenigen, die ablehnende Urteile zur Gentherapie und ihrer Regulierung äußern und dass emotionale Involviertheit in Fragen der Gentechnik eher mit einer Unterstützung der Gentherapie einhergeht.

Dass für die Kritikerinnen und Kritiker der Gentherapie eher moralische Gründe entscheidend sind, während Befürworterinnen und Befürworter eher wissenschaftliche Kriterien als

ausschlaggebend erachten, hat erhebliche Auswirkungen auf die gesellschaftliche Kommunikation über die Genterapie, die auch ethische Fragen einzubeziehen hat, wenn sie für alle Gruppen urteilsrelevant sein soll. Dies ist umso bedeutsamer, als die Bedeutung ethischer und moralischer Gesichtspunkte als zentrales Urteilkriterium vor allem in Deutschland an Bedeutung zugenommen zu haben scheint. Wenn auch die Analysen darauf hinweisen, dass eher nicht damit zu rechnen ist, dass die Genterapie mit ähnlichen Akzeptanzproblemen wie die grüne Gentechnik zu rechnen hat, ist aber zu bedenken, dass es sich hier um eine Momentaufnahme handelt, die sich – etwa nach drastisch fehlgeschlagenen Anwendungen – sehr schnell wieder ändern kann.

8.8 Literatur

Bauer, M. W. (2001): The dramatisation of biotechnology in elite mass media. In: Gaskell, G./Bauer, M. W. (eds.): *Biotechnology. The Making of global Controversy*. Cambridge:35–52.

Bauer, M. W./Gaskell, G. (1999): Towards a Paradigm for Research on Social Representations. In: *J Theor Soc Behav* 29(2):163–186.

Bohner, G./Wänke, M. (2002): *Attitude and Attitude Change*. Hove/New York.

Bucchi, M. (2004): *Science in Society*. Routledge.

Durant, J. et al. (eds.) (1998): *Biotechnology in the Public Sphere. A European Sourcebook*. London.

Esser, H. (1999): *Soziologie*. Frankfurt a. M./New York.

European Commission (1997): *The Europeans and modern biotechnology. Eurobarometer 46.1*. Brüssel.

Galloux, J.-C. et al. (2002): The Institutions of Bioethics. In: Bauer, M.W./Gaskell, G. (eds.): *Biotechnology. The Making of a global Controversy*. Cambridge:129–148.

Gaskell, G. et al. (2004): GM Foods and the Misperception of Risk Perception. In: *Risk Analysis* 24(1):185–194.

Gaskell, G. et al. (2007): *Europeans and Biotechnology in 2005. Patterns and Trends. Final Report on Eurobarometer 64.3*. Luxembourg.

Gaskell, G. et al. (2010): *Europeans and Biotechnology in 2010: Winds of Change? A Report to the European Commission's Directorate-General for Research*. Luxemburg. Unter: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/europeans-biotechnology-in-2010_en.pdf [05. 11. 2010].

Gaskell, G./Bauer, M. W. (eds.) (2001): *Biotechnology 1996–2000. The years of controversy*. London.

Gerhards, J. (1994): Politische Öffentlichkeit. Ein system- und akteurstheoretischer Bestimmungsversuch. In: Neidhardt, F. (Hrsg.): Öffentlichkeit, öffentliche Meinung, soziale Bewegungen. Opladen:77–105.

Gerhards, J./Neidhardt, F. (1991): Strukturen und Funktionen moderner Öffentlichkeit. In: Müller-Doohm, St./Neumann-Braun, K. (Hrsg.): Öffentlichkeit, Kultur, Massenkommunikation. Beiträge zur Medien- und Kommunikationssoziologie. Oldenburg:31–89.

Habermas, J. (1990): Strukturwandel der Öffentlichkeit. Frankfurt a. M.

Hampel, J. et al. (2000): Beyond „red“ Hope and „green“ distrust. Public Perceptions of Genetic Engineering in Germany. In: Politeia XVI(60):68–82.

Hampel, J./Pfenning, U. (1999): Einstellungen zur Gentechnik. In: Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie. Frankfurt a. M./New York:28–55.

Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.) (1999): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie. Frankfurt a. M./New York.

Hampel, J./Torgersen, H. (2010): Der Konflikt um die Grüne Gentechnik und seine regulative Rahmung. Frames, Gates und die Veränderung der europäischen Politik zur Grünen Gentechnik. In: Feindt, P. H./Saretzki, T. (Hrsg.): Umwelt- und Technikkonflikte. Wiesbaden:143–162.

Kohring, M. (2004): Vertrauen in Journalismus. Konstanz.

Kronberger, N. et al. (2001): The train departed without us. Public Perceptions of Biotechnology in Ten European Countries. In: Politeia XVII (63):26–36.

Luhmann, N. (2004): Die Realität der Massenmedien. Wiesbaden.

Moscovici, S. (2000): Social Representations. Explorations in Social Psychology. Cambridge.

Peters, H. P. (1999a): Das Bedürfnis nach Kontrolle der Gentechnik und das Vertrauen in wissenschaftliche Experten. In: Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie. Frankfurt a. M./New York:225–245.

Peters, H. P. (1999b): Kognitive Aktivitäten bei der Rezeption von Medienberichten über Gentechnik. In: Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.): Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie. Frankfurt a. M./New York:340–383.

Schäfer, M. S. (2007): Wissenschaft in den Medien. Die Medialisierung naturwissenschaftlicher Themen. Wiesbaden.

Schenk, M. (1999): Medienwirkungsforschung. Tübingen.

Schweiger, W. (2007): Theorien der Mediennutzung. Eine Einführung. Wiesbaden.

Torgersen, H. et al. (2002): Promise, problems and proxies. Twenty-five years of debate and regulation in Europe. In: Bauer, M. W./Gaskell, G. (eds.): *Biotechnology. The making of a global controversy*. Cambridge:21–94.

Urban, D./Pfenning, U. (1999): Technikfurcht und Technikhoffnung. Die Struktur und Dynamik von Einstellungen zur Gentechnik. Stuttgart.

Wagner, W. et al. (2002): Pandora's Genes. Images of Genes and nature. In: Bauer, M. W./Gaskell, G. (eds.): *Biotechnology. The making of a global controversy*. Cambridge:244–276.

Zwick, M. M. (1999): Gentechnik im Verständnis der Öffentlichkeit. Intimus oder Mysterium. In: Hampel, J./Renn, O. (Hrsg.): *Gentechnik in der Öffentlichkeit. Wahrnehmung und Bewertung einer umstrittenen Technologie*. Frankfurt a. M./New York:98–132.

9. Daten zu ausgewählten Indikatoren

9.1 Einführung und Übersicht

Die besondere Aufgabe des Gentechnologieberichts und seiner Themenbände besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich Interessierten aufzuschließen. Dabei geht es weniger darum, eigene Daten zur Gentechnologie, respektive zur Gentherapie und deren Entwicklung zu erheben, sondern vielmehr darum, Problemfelder mittels Indikatoren näher zu beschreiben und diese mit relevant beurteilten und vorhandenen Daten in ein Verhältnis zu setzen (siehe Hucho et al., 2005:17f.).

Während das gesamte Feld „Gentherapie in Deutschland“ mittels verschiedener Problemfelder beschrieben werden kann (siehe Kapitel 2.2), können einzelne Problemfelder ihrerseits mit Hilfe so genannter Indikatoren konkret ausgeleuchtet werden. „Indikatoren“ werden dabei als „empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist“ (Domasch/Boysen, 2007:181). Sie bilden unter anderem statistische Maßzahlen ab, die eine Abbildung gesellschaftlicher beziehungsweise gesellschaftspolitisch relevanter Sachverhalte darstellen sollen (Hartmann, 2002; Glatzer, 2002). Es kann sich „sowohl um einfache Ziffern als auch um zusammenfassende Indizes handeln, sowohl um Angaben für einen bestimmten Zeitpunkt als auch um Zeitreihen“ (Schäfers, 2001:133). Der Wert derartiger Indikatoren besteht darin, dass an sich nicht quantifizierbare Aussagen, wie zum Beispiel solche über „Erfolg“ oder „Akzeptanz“, in Messdaten erfasst und objektivierbar gemacht werden können. Ein weiterer Vorzug derartiger Indikatoren liegt darin, dass sie – dauerhaft fortgeschrieben – Auskunft über Entwicklungen des Fachgebiets geben können.

Da die zu beschreibenden Sachverhalte sehr heterogen sind, gilt es stets, so genannte Systeme von Indikatoren zu ermitteln, die dann in einen kohärenten Bezugsrahmen – hier jeweils Problemfelder – eingebunden werden (ebd.). Die Erarbeitung, Verortung und Bewertung von Indikatoren unterliegt stets einer Interpretationsleistung, das heißt Indikatoren sind als solche

ihrerseits theoretische Konstrukte, mit denen versucht wird, komplexe Phänomene objektivierbar zu machen. Sie können dennoch als Grundlage für die Bewertung der verhandelten Phänomene angesehen werden, da sie mehr als eine subjektive (individuelle) Wahrnehmung sind (Meyer, 2004:2).¹ Nicht zwangsweise sind für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar; zudem gilt es in methodischer Hinsicht auf folgende Kriterien zu achten: statistische Sicherheit, Differenziertheit, zeitliche und räumliche hohe Auflösung, methodisch saubere und nachvollziehbare sowie kostengünstige Erhebung und Eindeutigkeit (Hucho et al., 2005:19f.). Vor diesem Hintergrund wird deutlich, dass für einige der genannten Problemfelder sich nur schwer messbare Kenngrößen ermitteln lassen (z.B. rechtliche Regulierung). Tabelle 1 greift die eingangs vorgestellten Problemfelder auf (siehe Kapitel 2.2) und zeigt überblicksartig, welche Indikatoren ein Problemfeld nun jeweils genauer ausmessen können; die Sortierung erfolgt in Analogie zu den vier oben gewählten Dimensionen.

1 Weitere Ausführungen zur Entwicklung und Systematik von Indikatoren machen u. a. Rademacher et al., 1998; Statistisches Bundesamt, 2000 sowie Boysen/Kölsch, 2006.

Tabelle 1: Problemfelder zur Gentherapie und Indikatoren zu ihrer Beschreibung

Problemfeld	Beschreibung	Indikatoren
		(Nicht für alle Problemfelder lassen sich Indikatoren finden, die es ermöglichen, das definierte Problemfeld quantitativ zu erfassen. Falls ein Ausmessen eines der Problemfelder mittels Indikatoren nicht möglich ist oder nicht die zu erfordernde Präzisierung erbringt, muss auf qualitative Beschreibungen zurück gegriffen werden.)
im Kreuzfeld aller Dimension		
rechtlicher Rahmen	Der rechtliche Rahmen auf nationaler und europäischer Ebene bestimmt über die Zulässigkeit von Gentherapeutika und definiert ihren Einsatz bzw. formuliert dafür notwendige Rahmenbedingungen.	nationale und internationale Gesetzgebung (Art und Anzahl)
Wissenschaftliche Dimension <> Ethische Dimension		
forschungs-ethische Implikationen	Die Forschung an Menschen ist höchst problematisch und unterliegt deshalb strengen Standards und Kontrollen. Innerhalb gentherapeutischer Forschung wird eine Vielzahl von forschungsethischen Fragen relevant, da es sich hier zurzeit noch um eine sehr risikobehaftete Technik handelt, mit zum Teil irreversiblen Konsequenzen.	publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten) Art und Zahl der Auflagen für die Zulassung gentherapeutischer Forschung bzw. Anwendung
therapeutische Alternativen	Zum Wohle der Patientinnen und Patienten muss stets der Vergleich mit anderen Therapieansätzen hinsichtlich Qualität, Wirtschaftlichkeit und ethischen Fragestellungen gesucht und entsprechend abgewogen werden.	Verteilung möglicher Therapieansätze hinsichtlich Gentherapie (nach Indikationen) Wirksamkeit von gentherapeutischen Ansätzen im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (hinsichtlich Heilerfolgen, Todesraten; nach Indikationen) Kosten von Gentherapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen) Verteilung von Forschungsgeldern für verschiedene Therapieansätze (inkl. Gentherapie; nach Indikationen)

therapeutische Risiken*	Gentherapeutika besitzen ein hohes Risikopotenzial; deshalb sind die therapeutischen Risiken jeweils vor dem Hintergrund individueller Krankheitsbilder und Lebenserwartungen abzuwägen.	Wirksamkeit von gentherapeutischen Ansätzen im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (hinsichtlich Heilungserfolgen, Todesraten; nach Indikationen)*
Realisierung medizinischer Zielsetzungen	Das Ziel gentherapeutischer Forschung und Anwendung liegt in der Verbesserung/Steigerung der Lebensqualität/Lebenserwartung einzelner Patienten, wo alternative Therapieansätze fehlen oder wenig effizient sind.	<p>Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (nach Phasen) (07)</p> <p>Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (national/international) (08)</p> <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Gentherapie in Deutschland (11)</p> <p>Zahl der erfolgreich therapierten Patienten (nach Indikationen)</p> <p>Wirksamkeit von gentherapeutischen Ansätzen im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (hinsichtlich Heilungserfolgen, Todesraten; nach Indikationen)</p>
Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen	Wissenschaftliche Zielsetzungen und konkrete, etablierte Anwendungen sind für Laien schwer zu unterscheiden. Zum Wesen wissenschaftlicher Forschung gehört, dass nicht alle wissenschaftlichen Zielsetzungen erreicht werden.	<p>Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (03)</p> <p>Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (04)</p> <p>Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (national/international; multizentrisch/monozentrisch; privat/öffentlich) (07)</p> <p>Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (09)</p>

Wissenschaftliche Dimension <> Ökonomische Dimension		
Forschungsstandort Deutschland	Für ein an Rohstoffen armes Land ist eine wissensbasierte Ökonomie von zentraler Bedeutung für die wirtschaftliche Prosperität und den gesellschaftlichen Wohlstand.	<p>Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (03)</p> <p>Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (04)</p> <p>Höhe der öffentlichen Förderung für Gentherapie in Deutschland (05)</p> <p>Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Gentherapie mit deutscher Beteiligung (06)</p> <p>Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (nach Phasen; multizentrisch/monozentrisch; national/unter deutscher Beteiligung) (07)</p> <p>Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (national/international) (08)</p> <p>Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national/international) (09)</p> <p>Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) (10)</p> <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich Gentherapie in Deutschland (11)</p> <p>Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (F&E, Produktion) (12)</p> <p>Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (13)</p> <p>Mitgliederentwicklung der Deutschen Gesellschaft für Gentherapie*</p> <p>Anzahl der abgelehnten Studien zur Gentherapie in Deutschland</p> <p>Anzahl der erteilten EU-Patente im Bereich Gentherapie/ Anteil aus Deutschland</p> <p>Anzahl der offenen Stellen im Bereich Forschung und Entwicklung</p>

Reflexion über die Entwicklung des Feldes*	Die Entwicklung der gentherapeutischen Forschung mit ihren Erfolgsgeschichten und Rückschlägen prägt wesentlich das (Selbst-)Verständnis der Disziplin.	Selbstkritische Äußerungen zum Thema*
Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte	Nicht in allen Wissenschaftsgebieten werden Forschungsergebnisse gleichermaßen effizient in neue Produkte überführt. Gleichzeitig führt der Druck zur ökonomischen Verwertung von Forschungsergebnissen gegebenenfalls zu verführten, nicht haltbaren Versprechungen.	<p>Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (nach Phasen; multizentrisch/monozentrisch; national/unter deutscher Beteiligung) (07)</p> <p>Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) (10)</p> <p>Anzahl der zugelassenen Produkte/Therapien in Deutschland bzw. weltweit</p> <p>Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (11)</p> <p>Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (F&E, Produktion) (12)</p> <p>jährliche Kapazität bei der Produktion von Vektoren</p> <p>Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU (14)</p>
Soziale Dimension <> Ökonomische Dimension		
Kostenentwicklung/gesundheitsökonomische Aspekte	Bei etablierter und breiter Anwendung einer Gentherapie stellt sich die Frage nach der Bezahlbarkeit durch die Krankenkassen und dem Zugang zu individuellen Gesundheitsleistungen.	<p>Kosten für Gentransferarzneimittel (Herstellung und Applikation)</p> <p>Ausgaben der Krankenkassen für Gentherapie (potenziell)</p> <p>Kosten von Gentherapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen)</p>
Ethische Dimension <> Soziale Dimension		
Eingriff in die menschliche Keimbahn	Die technische Möglichkeit eines Gentransfers eröffnet prinzipiell auch den verändernden Eingriff in die Keimbahn des Menschen. Damit wird eine bewusste, generationenübergreifende Veränderung des menschlichen Erbgutes möglich.	publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten)

Dialog mit der Gesellschaft*	Die beständige Information und Teilhabe der Menschen an den aktuellen Entwicklungen der gentherapeutischen Forschung ist selbstverständlicher Bestandteil gesamtgesellschaftlicher Aushandlungsprozesse.	öffentliche Veranstaltungen zum Thema (nach Jahren)* Anzahl der (populär-)wissenschaftlichen Bücher zum Thema (nach Jahren)* mediale Präsenz zum Thema* Internetpräsenz zum Thema*
Anwendung eines Gentransfers im nicht-therapeutischen Bereich	Die technische Möglichkeit eines Gentransfers eröffnet prinzipiell auch die Nutzung für nichttherapeutische Eingriffe (sog. Enhancement-Maßnahmen).	publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten) Verhältnismäßigkeit von therapeutischen und verbessernden Eingriffen via Gentransfer (nach Literaturlage)
Soziale Dimension <> Wissenschaftliche Dimension		
Akzeptanz/ Bewertung in der Bevölkerung	Der Einsatz bzw. die Diffusion neuer wissenschaftlicher Innovationen und technischer Verfahren hängt entscheidend von deren breiter Akzeptanz in der Bevölkerung ab.	Bewertung der Gentherapie in Deutschland (im Vergleich mit EU) (01) Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (im Vergleich mit EU) (02) Empfundene Chancen bzw. Risiken Grad des Vertrauens in zentrale Institutionen auf dem Gebiet der Gentherapie (Ärzte, Zulassungsbehörden, Forschungseinrichtungen etc.) Mediale Präsenz (nach Art des Mediums, Tendenz der Berichterstattung) Anzahl institutioneller Einrichtungen (Gesellschaften, NGOs, Patientenvertretungen etc.)
Ökonomische Dimension<> Ethische Dimension		
Verteilungsgerechtigkeit	Der in Herstellung und Anwendung teure Therapieansatz eines Gentransfers lässt ethische Fragen nach dem gleichen Zugang/Nutzen für alle Patientinnen und Patienten aufkommen.	Kosten von Gentherapieverfahren im Vergleich zu alternativen Behandlungsverfahren (nach Indikationen) publizistische Auseinandersetzung mit dem Thema (Fachzeitschriften, überregionale Presse, nach Fachgebieten)

Die fett markierten Indikatoren werden nachfolgend anhand detaillierter Datenblätter vorgestellt und grafisch aufbereitet.

* Kennzeichnet neue Problemfelder und Indikatoren im Vergleich zur letzten Veröffentlichung der Daten (Müller-Röber et al., 2009:200–205).

Einige der oben genannten Problemfelder können anhand von ausgewählten Indikatoren beschrieben werden. Insbesondere erweisen sich die thematisch zusammenhängenden Problemfelder *Forschungsstandort Deutschland* und *Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte* sowie *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen* und *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* als geeignet, um anhand verfügbaren Datenmaterials einen Einblick in die Entwicklung der Gentherapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die *Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* geben. Da einige Problemfelder eng miteinander verwoben sind, können einzelne Indikatoren zur Beschreibung mehrerer Problemfelder herangezogen werden.

9.2 Daten zu Akzeptanz und Bewertung in der Bevölkerung, Forschungsstandort Deutschland, Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte, Realisierung wissenschaftlicher und medizinischer Zielsetzungen

Mittels standardisierter Datenblätter werden folgende Indikatoren nachfolgend vorgestellt. Ein Großteil der hier präsentierten Daten kann dabei als Fortschreibung der seit 2008 veröffentlichten Zahlen gesehen werden (vgl. Hucho et al., 2008:167–184; Müller-Röber et al., 2009:205–235). Die Rubriken „Abgrenzung der Berechnungsgrößen“ und „Aussagefähigkeit“ bilden auch diesmal den interpretativen Rahmen.

Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung

- ▶ Bewertung der Gentherapie in Deutschland (01)
- ▶ Grad der Unterstützung der Gentherapie (02)

Forschungsstandort Deutschland

- ▶ Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (03)
- ▶ Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (04)
- ▶ Höhe der öffentlichen Förderung für Gentherapie in Deutschland (05)
- ▶ Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Gentherapie mit deutscher Beteiligung (06)

- Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (07)
- Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (08)
- Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (09)
- Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (10)
- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (11)
- Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (12)
- Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland (13)

Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte

- Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (07)
- Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland (10)
- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (11)
- Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitenden Firmen in Deutschland (12)
- Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU (14)

Realisierung medizinischer Zielsetzungen

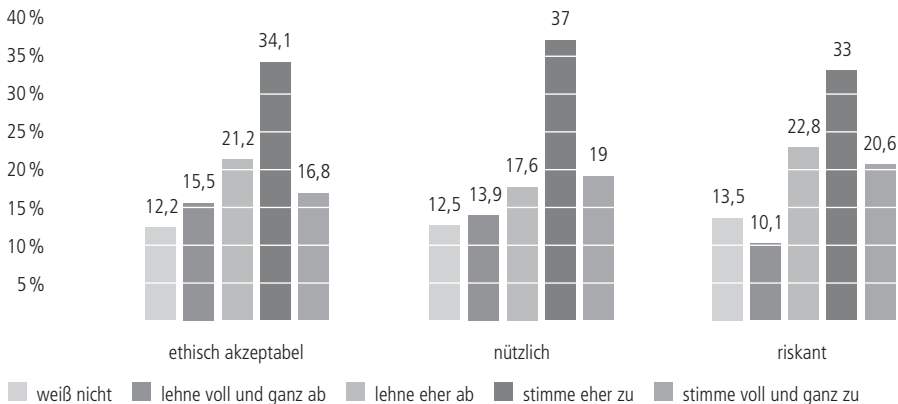
- Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (07)
- Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie (08)
- Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (11)

Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen

- Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern (03)
- Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (04)
- Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie (07)
- Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (09)

Laufende Nummer	01
Problemfeld	Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung
Name des Indikators	Bewertung der Gentherapie in Deutschland
Datenquelle	Eurobarometer 64.3 – Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends. Unter: sec. europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: Mai 2006.
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Als Grundlage für diesen Indikator dienen die Daten des Eurobarometers 64.3 aus dem Jahre 2005. Die Einstellungen der europäischen Bevölkerung zur Gentechnik waren bereits Gegenstand der Erhebungen der Jahre 1991, 1993, 1996, 1999 und 2002; Fragen hinsichtlich der Gentherapie wurden erstmals 2005 gestellt. Die Erhebungen des Eurobarometers 64.3 wurden in allen 25 Mitgliedsstaaten durchgeführt; pro Land wurden rund 1000 Personen befragt.
Gliederung der Darstellung	siehe Abbildung
Berechnungshäufigkeit	einmalig
Aussagefähigkeit	Im Rahmen der Eurobarometer-Befragung wurde nicht nur die Zustimmung und Ablehnung zur Gentherapie erfragt, sondern es wurden auch Fragen nach der Nutzen- und Risikowahrnehmung sowie nach der Einschätzung der ethischen Akzeptabilität gestellt. Dahinter steht die Idee, dass die Einstellung zur Gentherapie die Folge eines Bewertungs- und Abwägungsprozesses zwischen verschiedenen Bewertungsdimensionen ist, die zu einem Gesamturteil aggregiert werden.

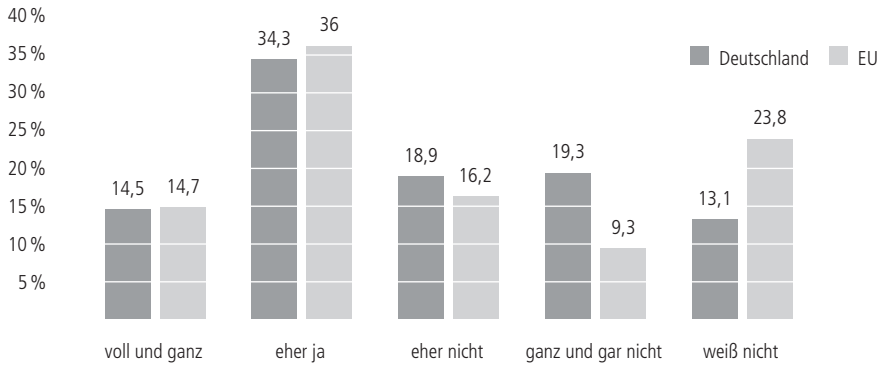
Abbildung 1: Bewertung der Gentherapie in Deutschland



Quelle: siehe Indikatorenblatt 01.

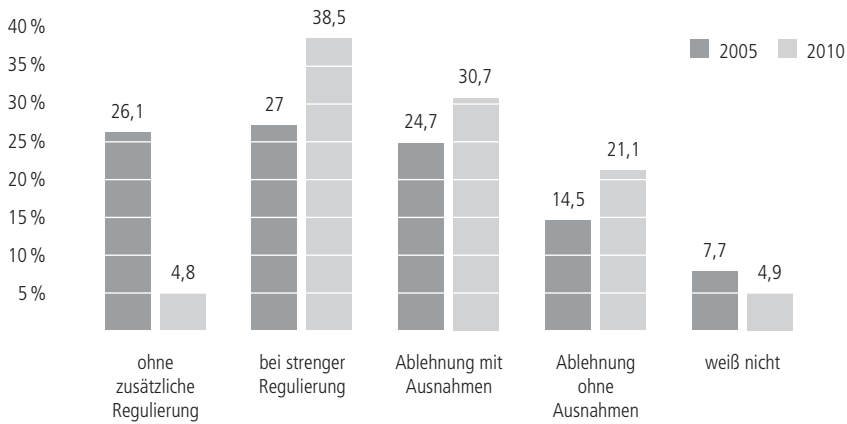
Laufende Nummer	02
Problemfeld	Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung
Name des Indikators	Grad der Unterstützung der Gentherapie
Datenquelle	<p>Eurobarometer 64.3 – Europeans and Biotechnology in 2005: Patterns and Trends. Unter: ec.europa.eu/research/press/2006/pdf/pr1906_eb_64_3_final_report-may2006_en.pdf</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: Mai 2006.</p> <p>Eurobarometer 73.1 – Europeans and Biotechnology in 2010: Winds of Change? Unter: http://ec.europa.eu/research/science-society/document_library/pdf_06/europeans-biotechnology-in-2010_en.pdf [01.08.2011].</p> <p>Zugriff: Juli 2011, Stand der Daten: Oktober 2010.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Als Grundlage für diesen Indikator dienen die Daten der Eurobarometer 64.3 aus dem Jahre 2005 und dem Eurobarometer 73.1 aus dem Jahr 2010. Die Einstellungen der europäischen Bevölkerung zur Gentechnik waren bereits Gegenstand der Erhebungen der Jahre 1991, 1993, 1996, 1999 und 2002; Fragen hinsichtlich der Gentherapie wurden erstmals 2005 gestellt. Die Erhebungen des Eurobarometers 64.3. wurden in allen 25 Mitgliedsstaaten durchgeführt, das Eurobarometer 73.1 in 27 Mitgliedsstaaten (zzgl. Kroatien, Island, Norwegen, Schweiz und Türkei); pro Land wurden rund 1000 Personen befragt.
Gliederung der Darstellung	a) in Deutschland und der EU b) in Deutschland (in Abhängigkeit vom Regulierungskontext)
Berechnungshäufigkeit	einmalig
Aussagefähigkeit	<p>Wiedergegeben wird die geäußerte Unterstützung der Gentherapie in Deutschland und Europa. Im Rahmen des Eurobarometers 64.3 sollten die Befragten angeben, ob sie der Aussage, dass die Gentherapie – als Behandlung von Krankheiten durch genetische Eingriffe – unterstützt werden sollte, zustimmen oder nicht. Ziel dieser Fragestellung war es herauszufinden, ob die Befragten der Gentherapie eher positiv oder negativ gegenüber stehen. Im Rahmen der Eurobarometer 64.2 und 73.1 wurde der Grad der Unterstützung in Abhängigkeit vom Regulierungskontext abgefragt.</p> <p>In Zukunft gilt zu beobachten, wie sich die Unterstützung in Anbetracht der medizinischen Fortschritte auf dem Gebiet der Gentherapie entwickeln wird.</p>

Abbildung 2: Unterstützung der Gentherapie in Deutschland und Europa (2005)



Quelle: siehe Indikatorenblatt 02.

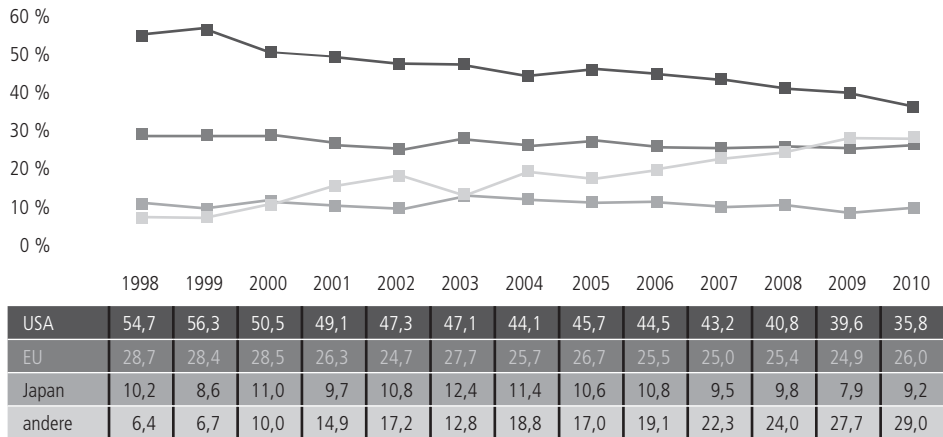
Abbildung 3: Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (in Abhängigkeit vom Regulierungskontext)



Quelle: siehe Indikatorenblatt 02.

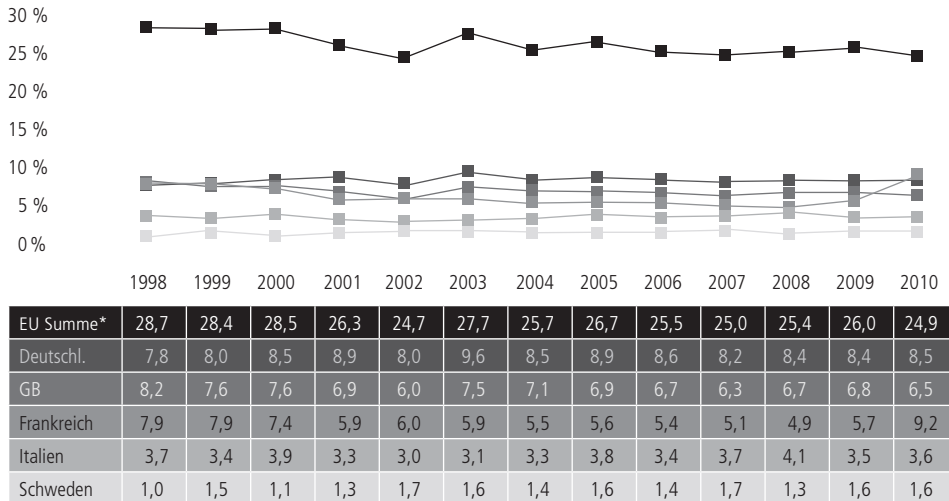
Laufende Nummer	03
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen
Name des Indikators	Anzahl der weltweiten Publikationen zur Gentherapie nach Ländern
Datenquelle	Scopus – Literaturdatenbank. Unter: www.scopus.com/scopus/home.url Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Mai 2011.
Verfügbarkeit der Daten	Die Datenbank bietet eine Sammlung an Abstracts, Quellenverweisen und Stichwortverzeichnissen im Bereich der Natur- und Ingenieurwissenschaften, in Medizin und Sozialwissenschaften. Die Nutzung der Datenbank Scopus ist kostenpflichtig und wird nach eigenen Angaben täglich aktualisiert.
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Durchgeführt wurde die Suche anhand der Stichworte „gene therapy and vector“ in der Rubrik „articles“, nach Ländern und Jahren.
Gliederung der Darstellung	a) internationaler Vergleich: USA/EU/JP/andere b) europäischer Vergleich: D/GB/F/I/S/EU c) absolute Zahlen
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	<p>Der Indikator spiegelt die weltweiten naturwissenschaftlich-medizinischen Forschungsaktivitäten im Gebiet der Gentherapie wider und ermöglicht einen Vergleich zwischen den Ländern beziehungsweise Regionen. Entsprechend kann beobachtet werden, welche Länder bzw. Regionen eine Vorrangstellung im „internationalen Forschungswettbewerb“ einnehmen und ob sich Positionen im Zeitverlauf verändern.</p> <p>Bei der Anzahl der Publikationen handelt es sich um einen klassischen Frühindikator, der zwar sensibel für Entwicklungstrends ist, Entwicklungen jedoch rein quantitativ bemisst. Er erlaubt somit keine Aussagen darüber, welchen Reifegrad eine wissenschaftlich-technische Entwicklung besitzt. Anders als die öffentliche Berichterstattung erlaubt er – abseits von Schlagzeilen – einen verlässlichen Blick darauf, in welchem Maße Forschungen zur Gentherapie weltweit verfolgt werden.</p>

Abbildung 4: Publikationsleistungen im internationalen Vergleich

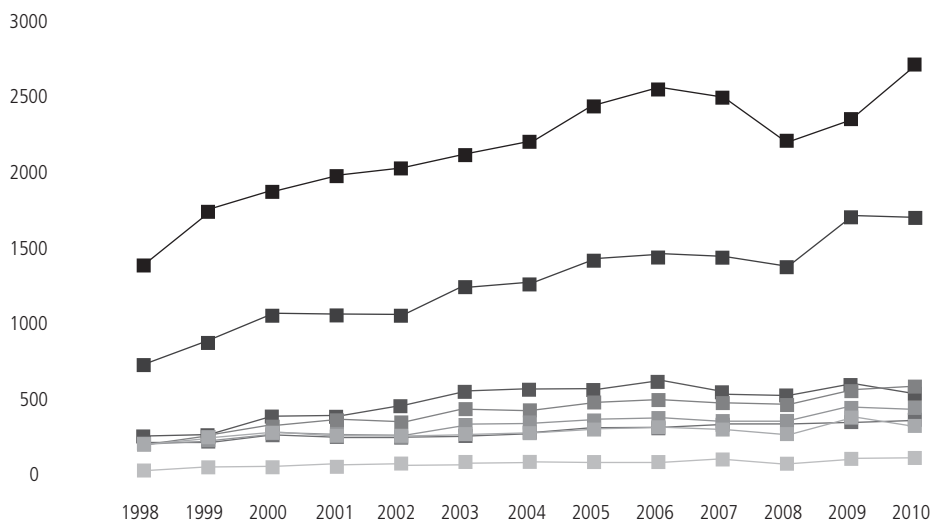


Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 03.

Abbildung 5: Nationale Publikationsleistung im europäischen Vergleich



* Umfasst nur die fünf gelisteten Länder. ► Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 03.

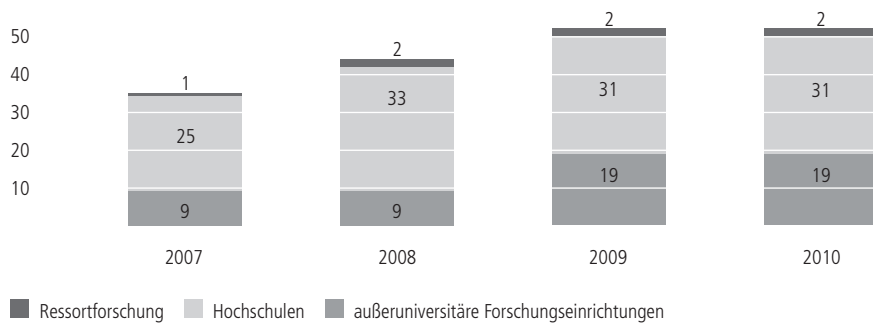
Abbildung 6: Absolute Zahl der Publikationen

USA	1391	1746	1878	1982	2028	2121	2205	2439	2551	2501	2216	2355	2716
EU Summe*	729	881	1061	1063	1061	1250	1286	1425	1460	1445	1382	1712	1708
Japan	260	268	411	390	461	558	569	567	621	552	531	604	542
GB	208	236	282	277	258	336	353	366	382	362	363	449	449
Frankreich	201	246	276	240	256	267	273	297	312	297	267	376	321
D	199	248	316	358	344	432	424	476	492	472	459	551	581
Italien	95	104	146	135	130	141	164	203	192	215	222	233	248
Schweden	26	47	41	53	73	74	72	83	82	99	71	103	109

* Umfasst nur die fünf gelisteten, europäischen Länder. ▶ Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ▶ Quelle: siehe Indikatorenblatt 03.

Laufende Nummer	04
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen
Name des Indikators	Anzahl der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen im Bereich der Genterapie in Deutschland
Datenquelle	<p>Erhebung im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform Biotechnologie.de, Forschungsdatenbank. Unter:</p> <p>www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31. 12. 2006): Zugriff: April 2008, Stand der Daten: Dezember 2006.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31. 12. 2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand der Daten: Dezember 2007.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2009 (für Stichtag 31. 12. 2008): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2008.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2010 (für Stichtag 31. 12. 2009): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2009.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definiton im Bereich der „DNA- und/der RNA-Vektoren“ (Genterapie, Virale Vektoren, früher „Subzelluläre Organismen“) tätig sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d.h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nicht-spezifische Anwendungen (d.h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“) umfassen.
Gliederung der Darstellung	siehe Abbildung
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	Der Indikator erlaubt einen vertiefenden Blick auf die Forschungslandschaft im Bereich der Genterapie und beschreibt die institutionellen Schwerpunkte bzw. deren Entwicklungen.

Abbildung 7: Wissenschaftliche Einrichtungen/Forschergruppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland



Quelle: siehe Indikatorenblatt 04.

Laufende Nummer:	05
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland
Name des Indikators	Höhe der öffentlichen Förderung für Gentherapie in Deutschland
Datenquelle	<p>Deutsche Forschungsgemeinschaft (DFG). Unter: www.dfg.de</p> <p>Zugriff: Juni 2011, Stand Dezember 2008.</p> <p>Bundesministerium für Bildung und Forschung (BMBF). Unter: www.bmbf.de</p> <p>Zugriff: Juni 2011, Stand: Juni 2011.</p> <p>Gesundheitsforschung: Forschung für den Menschen. Unter: www.gesundheitsforschung-bmbf.de/de/1197.php</p> <p>Zugriff: Juni 2011, Stand: Juni 2011.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Es besteht die Schwierigkeit, Forschungsaufwendungen für die Gentherapie konkret in Projekten zu identifizieren, da häufig Untersuchungen gentherapeutischer Verfahren in größere Projekte eingebettet und so nur schwer identifizierbar sind.
Gliederung der Darstellung	BMBF-Programme/DFG-Programme
Berechnungshäufigkeit	einmalig
Aussagefähigkeit	<p>Die Höhe der Forschungsförderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Gentherapie, das seitens der staatlichen Ebene angenommen wird. Gerade in frühen Phasen einer technischen Innovation ist der Staat aufgefordert, finanzielle Mittel zur Generierung zukünftiger Allgemeinwohleffekte bereit zu stellen, da die erforderliche Allokation von Ressourcen zum Beispiel für die Grundlagenforschung seitens der Privatwirtschaft nicht ausreichend erfolgt. Zu einem späteren Zeitpunkt, an dem die technische Innovation einen größeren Reifegrad erreicht hat und der privatwirtschaftliche Sektor unmittelbar in Forschung und Produktentwicklung investiert, sinkt die Notwendigkeit für staatliche Finanzierungen; zurückgehende Mittel wären hierbei kein Indiz für nachlassendes Interesse. Zur umfassenden Beurteilung ist eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum erforderlich, gleichzeitig sind weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen. Diesbezüglich erfasst der Indikator zwar die Ausgaben des Bundes, nicht jedoch, ob und in welcher finanziellen Höhe die Bundesländer die Forschung und Entwicklung im Bereich der Gentherapie fördern. Wesentlich bedeutender sind allerdings die Förderungen seitens der EU; diese werden vom Indikator LNr. 06 abgebildet.</p>

Tabelle 2: Öffentliche Förderung für Gentherapie in Deutschland

	Laufzeit	Fördervolumen gesamt in Euro	Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Euro
BMBF-Programme			
1) Verbundprojekt TreatID: Behandlung schwerer Immundefekte mit genmodifizierten Stammzellen			
Teilprojekt 1, Teilprojekt 2, Teilprojekt 3 – Durchführung von klinischen Studien sowie Teilprojekt 7 – Etablierung der GMP-Produktion von SIN-Vektoren	01.01.2006 – 31.12.2008	2.712.674	904.225
Teilprojekt 4 – Klonalitätsanalyse von gen-modifizierten Zellen in vivo	01.04.2006 – 31.03.2009	128.704	42.901
Teilprojekt 5 „Genotoxizität retroviraler Vektoren“	01.01.2006 – 31.12.2008	327.380	109.123
Teilprojekt 6a – Expression sezernierter Peptide zur Gentherapie der HIV-Infektion und Teilprojekt 6b – Begleituntersuchungen zur Gentherapie der Chronischen Granulomatose	01.10.2005 – 31.12.2008	543.319	167.175
2) Gentransferstudienregister DeReG	01.08.2002 – 31.10.2008	902.076	144.332
3) Verbundprojekt: Gen-Immuntherapie bei fortgeschrittenem Prostatakarzinom			
Gentherapie für die selektive Induktion von Apoptose durch TRAIL (Teilprojekt 1)	01.10.2006 – 30.09.2009	266.070	88.690
4) Verbundprojekt: Innovative Zell- und Gentherapie für Morbus Gaucher Typ 2			
Teilprojekt 1.1	01.06.2009 – 31.05.2012	190.648	63.549
AAV-vermittelter Gentransfer, präklinische Validierung und Evaluation der Effektivität gentherapeutischer Ansätze für M. Gaucher 2 und 3 (Teilprojekt 1.2 und 1.3)	01.04.2009 – 31.03.2012	455.285	151.761
Nicht-viraler Gentransfer durch Sleeping Beauty-basierte Vektoren für die Gentherapie des Gaucher-Syndroms (Teilprojekt 2)	01.03.2009 – 29.02.2012	159.459	53.153
5) Verbundprojekt: Foamyvirus Netzwerk für die Gentherapie der Fanconi-Anämie (FoneFA)			
Korrektur des Gendefektes (Teilprojekt 1)	01.11.2009 – 31.10.2012	440.507	146.836

	Laufzeit	Fördervolumen gesamt in Euro	Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Euro
Sicherheit des Vektors (Teilprojekt 2)	01.11.2009 – 31.03.2013	665.901	194.898
Analyse der Virus-Integration (Teilprojekt 3)	01.11.2009 – 31.10.2012	234.124	78.041
6) Verbundprojekt: Innovative Gentherapie von Immundefizienz (iGENE)			
Bestimmung optimaler Zielzellen für die effiziente in-vivo-Applikation eines in-vivo-sezernierten antiviralen Entry-inhibitors (iSAVE) (Teilprojekt 1)	01.02.2009 – 31.01.2012	173.606	57.869
Präklinische Entwicklung eines in-vivo-sekretierten antiviralen Peptids (iSAVE) (Teilprojekt 2a) und Präklinische Testung eines SIN-Vektors für die Gentherapie von X-CGD (iCGD-1) (Teilprojekt 2b)	01.02.2009 – 31.01.2012	554.753	184.918
Untersuchung der Wirksamkeit und Sicherheit von auf „sleeping-beauty-transposons“-basierenden Vektoren bei der Gentherapie von CGD (iCGD-2) (Teilprojekt 3)	01.02.2009 – 31.01.2012	142.303	47.434
Verbesserung der Biosicherheit von gentherapeutischen Vektoren durch Klonalitätsanalysen und pharmakodynamische Untersuchungen (iBiosave) (Teilprojekt 5)*	01.02.2009 – 31.01.2012	381.505	127.168
DFG-Programme			
Schwerpunkt 1230: Mechanisms of gene vector entry and persistence/ Schwerpunktprogramm	seit 01.04.2006	Gesamt: 3,3 Mio.	
Grundlagen und Anwendung adoptiver T-Zelltherapie/ Transregio 36	seit 2006	für 2006: 1,1 Mio. für 2007: 2,0 Mio.	

* Ein Teilprojekt 4 wurde nicht erwähnt. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 05.

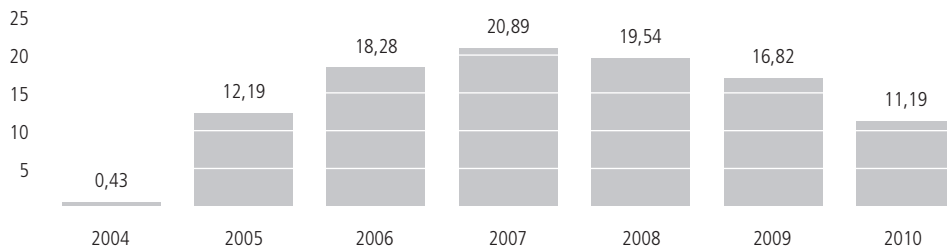
Laufende Nummer	06
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland
Name des Indikators	Höhe der Förderung von EU-Projekten im Bereich der Gentherapie mit deutscher Beteiligung
Datenquelle	<p>Sixth Framework Programme, EU-supported research in Genomics and Biotechnology for Health Sixth Framework Programme (2002-2006). Unter: ftp://ftp.cordis.europa.eu/pub/lifescihealth/docs/new-therapies.pdf</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: 2007.</p> <p>Sixth Framework Programme – Projektsuche. Unter: http://cordis.europa.eu/fp6/projects.htm</p> <p>Zugriff: Juli 2011, Stand: Mai 2011.</p> <p>Seventh Framework Programme – Projektsuche. Unter: http://cordis.europa.eu/fp7/projects_de.html</p> <p>Zugriff: Juni 2011, Stand: Mai 2011.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Berücksichtigt wurden jene Projekte, an denen mindestens ein Akteur aus Deutschland beteiligt ist. Für das 7. Rahmenprogramm sind lediglich die Projekte mit dem Stand vom Juni 2011 aufgeführt.
Gliederung der Darstellung	a) Höhe der Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung nach Projekten b) Höhe der Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung nach Jahren
Berechnungshäufigkeit	einmalig
Aussagefähigkeit	Die Höhe der Forschungsförderung erlaubt Rückschlüsse auf das wissenschaftliche und wirtschaftliche Potenzial der Gentherapie, das seitens der EU-Ebene angenommen wird. Gerade in frühen Phasen einer technischen Innovation ist die Europäische Union aufgefordert, finanzielle Mittel zur Generierung zukünftiger Allgemeingutseffekte bereit zu stellen, da die erforderliche Allokation von Ressourcen zum Beispiel für die Grundlagenforschung seitens der Privatwirtschaft nicht ausreichend erfolgt. Zu einem späteren Zeitpunkt, an dem die technische Innovation einen größeren Reifegrad erreicht hat und der privatwirtschaftliche Sektor unmittelbar in Forschung und Produktentwicklung investiert, sinkt die Notwendigkeit für europäische Finanzierungen; zurückgehende Mittel wären hierbei kein Indiz für nachlassendes Interesse. Zur umfassenden Beurteilung ist eine Beobachtung über einen längeren Zeitraum erforderlich, gleichzeitig sind weitere Quellen der öffentlichen Finanzierung zu berücksichtigen. Diesbezüglich erfasst der Indikator zwar die Ausgaben der EU, nicht jedoch die der einzelnen Mitgliedsländer. Die öffentliche Forschungsförderung in Deutschland (Bundesmitten) wird vom Indikator LNr. 05 dokumentiert.

**Tabelle 3: Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie
(nach Projekten)**

Projektname	Laufzeit	Fördervolumen gesamt in Mio. Euro	Durchschnittliches Fördervolumen pro Jahr in Mio. Euro
6. EU-Forschungsrahmenprogramm			
ATTACK	November 2005 – Oktober 2010	12	2,4
CLINIGENE	April 2006 – Oktober 2011	12	2,4
CONSERT	November 2004 – April 2009	11,6	2,9
GIANT	Januar 2005 – Juni 2010	9,7	1,94
BACULOGENES	Januar 2007 – März 2010	2,5	0,8
THOVLEN	Januar 2006 – Juli 2009	2,5	0,8
THERADPOX	Dezember 2005 – November 2008	2,4	0,8
RIGHT	Januar 2005 – Juni 2009	11,2	2,8
ZNIP	Januar 2007 – Dezember 2009	2,3	0,7
SNIPER	Januar 2005 – Dezember 2007	2	0,7
Improved precision	Januar 2005 – Juni 2008	3,5	1,6
INTHER	November 2005 – Januar 2009	2,8	0,9
Epi-Vector	Januar 2005 – Juni 2008	2,1	0,7
PolExGene	Juni 2006 – November 2009	2,1	0,7
Magelectofection	Mai 2006 – Dezember 2009	2,8	0,9
MOLEDA	Januar 2005 – Juni 2008	2,4	0,8
ANGIOSKIN	Mai 2005 – Oktober 2009	2,8	0,7
7. EU-Forschungsrahmenprogramm			
EUCLYD	Mai 2008 – April 2011	3,0	1,0
BRAINCAV	Oktober 2008 – September 2010	3,0	0,7
PERSIST	Januar 2009 – Dezember 2012	11,2	2,8
ACADEMIC GM	September 2010 – Februar 2013	0,5	0,2
GENEGRAFT	März 2011 – Februar 2016	5,0	1,0
TREATRUSH	Februar 2010 – Januar 2014	6,0	1,5
AIPGENE	Januar 2010 – Dezember 2013	3,3	1,1

Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 06.

**Abbildung 8: Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie
(nach Jahren)**

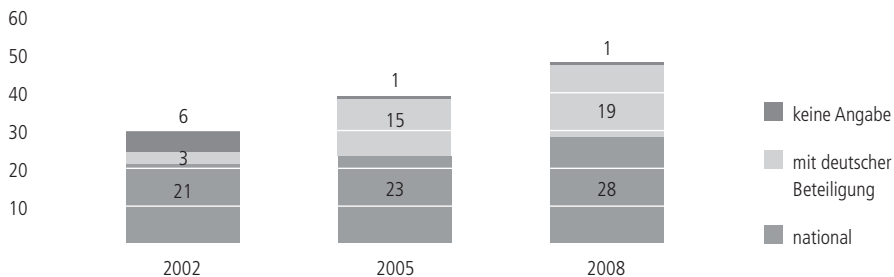


Angaben in Mio. Euro. ► Anzahl der Projekte im Jahr: N = 1 für 2004; N = 11 für 2005; N = 15 für 2006; N = 17 für 2007; N = 16 für 2008; N = 10 für 2009; N = 6 für 2010. ► Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 06.

Laufende Nummer	07
Problemfelder	Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen + Realisierung medizinischer Zielsetzungen
Name des Indikators	Anzahl der klinischen Studien zur Gentherapie
Datenquelle	<p>Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: Dezember 2008 (Register).</p> <p>Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/</p> <p>Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: März 2011.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	<p>In den Darstellungen a) bis c) wird von der Gesamtheit aller Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Gentherapie) in den Jahren 2002 (N = 30), 2005 (N = 39) und 2008 (N = 47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die für 2002, 2005 und 2008 aufgeführten Daten aus dem DeReG umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Die bedeutet nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden.</p> <p>Als Grundlage für die Abbildungen d) bis g) dienen die Zahlen der Wiley-Datenbank. In dieser Datenbank sind die weltweit genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N = 1347 im März 2008; N = 1537 im März 2009; N = 1644 im Juni 2010; N = 1703 im März 2011).</p>
Gliederung der Darstellung	<p>a) national: nach Phasen b) Grad internationaler Kooperation: national/Studien unter deutscher Beteiligung c) national: monozentrisch/multizentrisch d) international: Gentherapiestudien seit 1998 e) international: nach Phasen f) Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien g) Verteilung klinischer Studien in Europa</p>
Berechnungshäufigkeit	DeReG: 2002 (Diagramm), 2005 (Diagramm) und 2008 (Register); Wiley: jeweils März 2008, März 2009, Juni 2010 und März 2011.
Aussagefähigkeit	Der Indikator gibt Auskunft darüber, in welchem Maße auf nationaler und internationaler Ebene der wissenschaftlich-technische Fortschritt auf dem Gebiet der Gentherapie im Allgemeinen zu einer Durchführung von klinischen Studien im Speziellen geführt hat und welchen Reifegrad mögliche medizinische Anwendungen gegenwärtig besitzen. Gleichzeitig zeigt der Indikator den Grad der internationalen Vernetzung der deutschen Forschung.

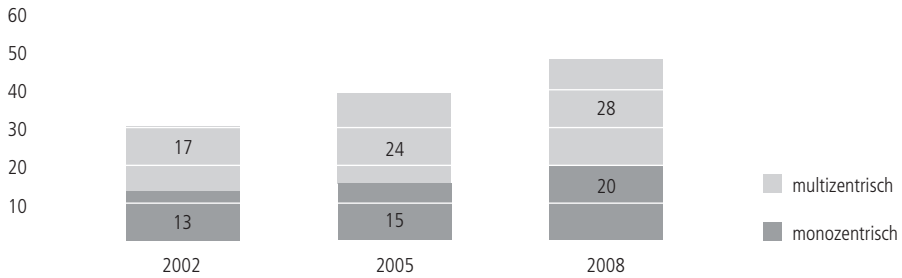
a) Abbildung 9: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (nach Phasen)

Pilotstudien sind den Phase-I-Studien zugeordnet. ► Quelle: DeReG-Datenbank.

b) Abbildung 10: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (national/mit deutscher Beteiligung)

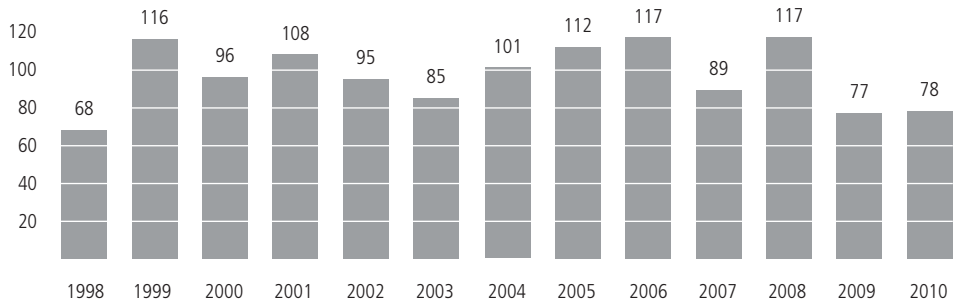
Quelle: DeReG-Datenbank.

**c) Abbildung 11: Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland
(multizentrisch/monozentrisch)**

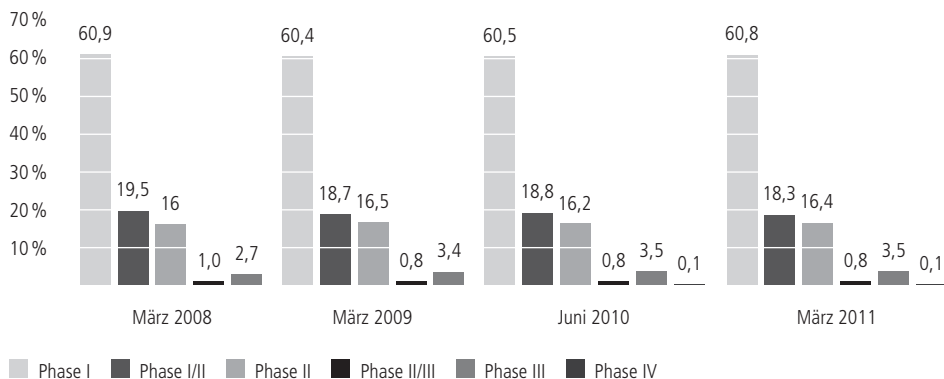


Pilotstudien sind den Phase-I-Studien zugeordnet. ► Quelle: DeReG-Datenbank.

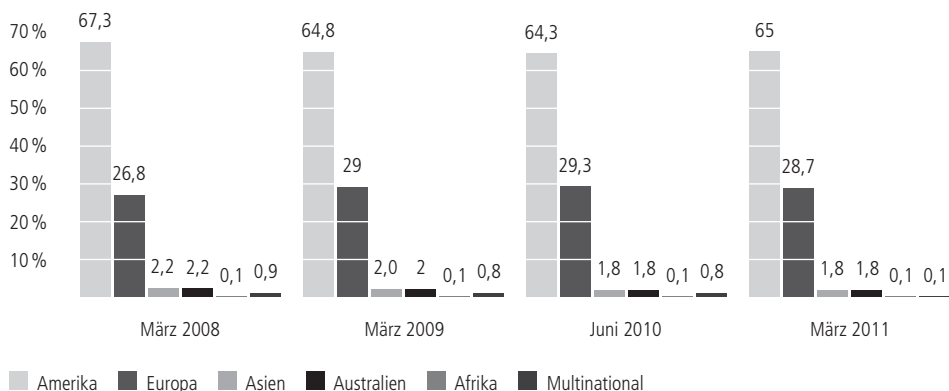
d) Abbildung 12: Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998



Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: Wiley-Datenbank.

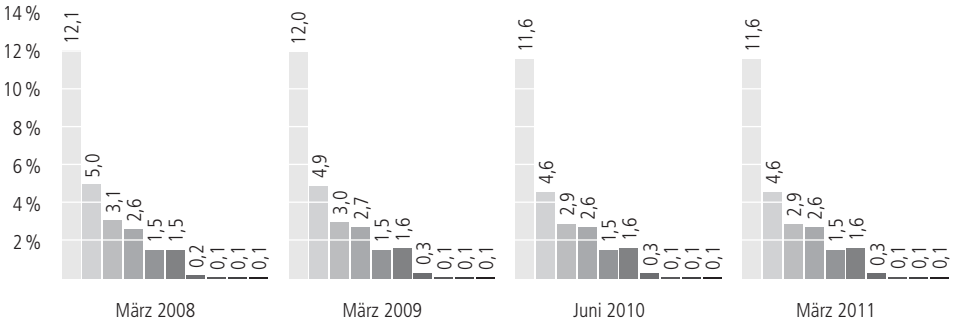
e) Abbildung 13: Verteilung von Gentransferstudien nach Phasen (international)

2008 und 2009 fanden keine Phase-IV-Studien statt. ► Quelle: Wiley-Datenbank.

f) Abbildung 14: Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien

Quelle: Wiley-Datenbank.

g) Abbildung 15: Verteilung klinischer Studien in Europa

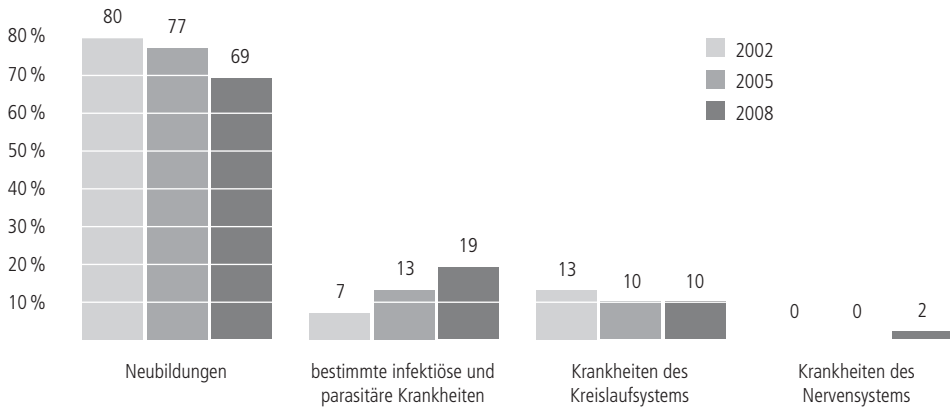


Quelle: Wiley-Datenbank.



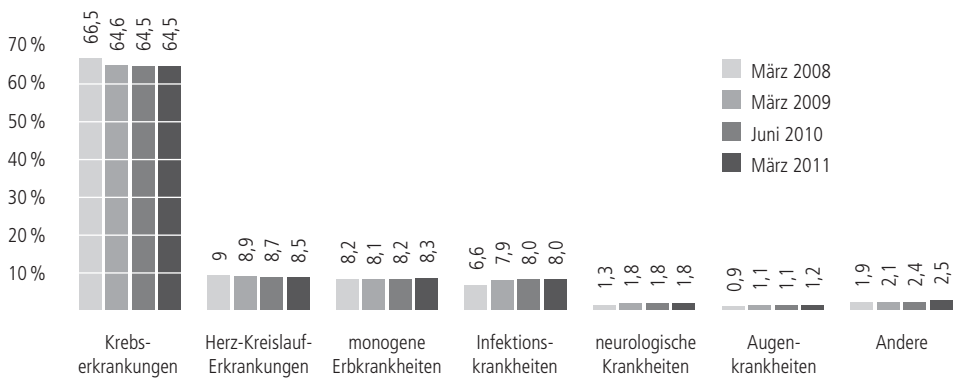
Laufende Nummer	08
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland + Realisierung medizinischer Zielsetzungen
Name des Indikators	Verteilung der Indikationen bei klinischen Studien zur Gentherapie
Datenquelle	<p>Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: Dezember 2008 (Register).</p> <p>Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.com/legacy/wileychi/genmed/clinical/</p> <p>Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: März 2011.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	<p>In Darstellung a) wird von der Gesamtheit aller Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Gentherapie) in den Jahren 2002 (N = 30), 2005 (N = 39) und 2008 (N = 47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die für 2002, 2005 und 2008 aufgeführten Daten aus dem DeReG umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Die bedeutet nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden.</p> <p>Als Grundlage für b) dienen die Zahlen der Wiley-Datenbank. In dieser Datenbank sind die genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N = 1347 im März 2008; N = 1537 im März 2009; N = 1644 im Juni 2010; N = 1703 im März 2011).</p>
Gliederung der Darstellung	a) national b) international (Die Klassifizierung der Indikationen ist jeweils aus den Datenbanken übernommen und wurde nicht vereinheitlicht.)
Berechnungshäufigkeit	DeReG: 2002 (Diagramm), 2005 (Diagramm) und 2008 (Register); Wiley jeweils März 2008, März 2009, Juni 2010 und März 2011.
Aussagefähigkeit	<p>Der Indikator gibt einen Überblick über die Indikationen, die im Rahmen von Gentransferstudien mithilfe von gentherapeutischen Maßnahmen erforscht werden.</p> <p>Die Verteilung der Indikationen lässt bis zu einem gewissen Grad zu einem Rückschlüsse auf die gesamtgesellschaftliche Relevanz und zum anderen auf die Attraktivität im Bereich der Forschung und Entwicklung von Seiten der Industrie zu. In Anbetracht der zum Teil bestehenden Risiken und der Komplexität der Methoden spielen auch andere Faktoren eine Rolle. So lässt sich die Anwendung eines potenziell riskanten gentherapeutischen Verfahrens vor dem Hintergrund lebensbedrohlicher Krankheiten eher rechtfertigen, als im Kontext beherrschbarer Krankheiten.</p>

Abbildung 16: Indikationen für gentherapeutische Studien (national)



Quelle: DeReG-Datenbank.

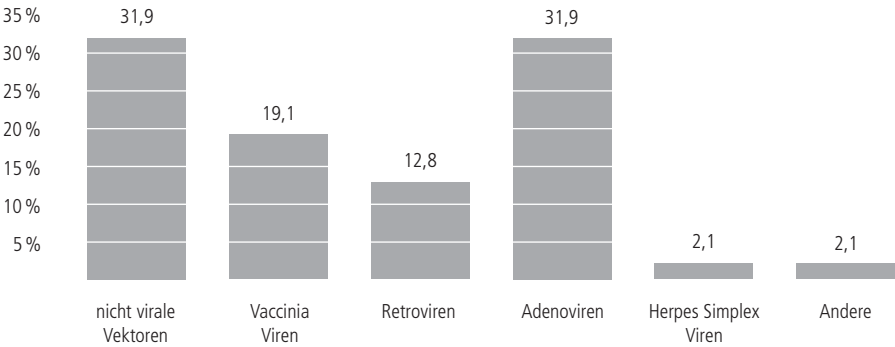
Abbildung 17: Indikationen für gentherapeutische Studien (international)



Quelle: Wiley-Datenbank.

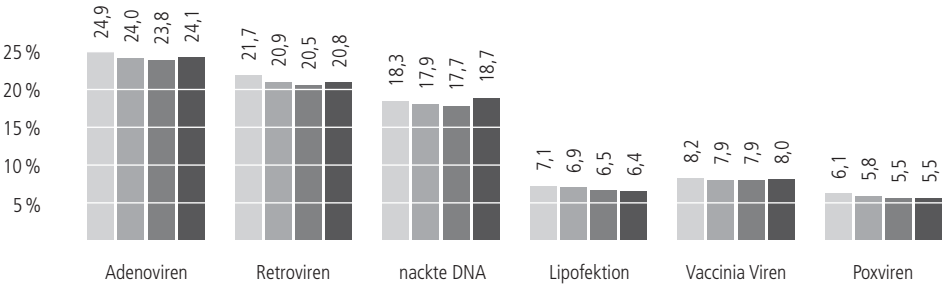
Laufende Nummer	09
Problemfeld	Forschungsstandort Deutschland + Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen
Name des Indikators	Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie
Datenquelle	<p>Deutsches Register für somatische Gentransferstudien (DeReG). Unter: www.dereg.de</p> <p>Zugriff: Januar 2009, Stand der Daten: Dezember 2008 (Register).</p> <p>Wiley, Gene Therapy Clinical Trials Worldwide. Unter: www.wiley.co.uk/genetherapy/clinical/</p> <p>Zugriff: Mai 2011, Stand: März 2011.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich und eigene Recherche
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	<p>In Darstellung a) wird von der Gesamtheit aller im DeReG verzeichneten Studien seit Bestehen der KSG (Kommission Somatische Gentherapie) im Jahr 2008 (N = 47) ausgegangen. Die klinischen Studien umfassen die medizinische Behandlung mit Gentransfer-Arzneimitteln mit den Zielen Prophylaxe, Therapie und Diagnostik. Die Daten umfassen alle Studien, die seit Bestehen der KSG ein positives Votum erhielten. Diese Angaben bedeuten nicht notwendigerweise, dass die Studien auch tatsächlich initiiert wurden.</p> <p>Als Grundlage für b) dienen die Zahlen der Wiley-Datenbank. In dieser Datenbank sind die genehmigten, laufenden und abgeschlossenen Gentransferstudien verzeichnet (N = 1347 im März 2008; N = 1537 im März 2009; N = 1644 im Juni 2010; N = 1703 im März 2011).</p>
Gliederung der Darstellung	a) national b) international
Berechnungshäufigkeit	<p>DeReG: Dezember 2008 (Register),</p> <p>Wiley: jeweils März 2008, März 2009, Juni 2010 und März 2011.</p>
Aussagefähigkeit	Der Indikator gibt einen Überblick über die genutzten Vektoren in Gentransferstudien auf nationaler wie auch internationaler Ebene. Vektoren gelten als Schlüsselement der Gentherapie. Der Schwerpunkt liegt derzeit auf dem Einsatz von verschiedenen viralen Vektoren. Aufgrund des hohen Risikos insertionsbedingter schwerwiegender Nebenwirkungen von herkömmlichen retroviralen Vektoren werden nach Möglichkeit vermehrt andere virale Alternativen entwickelt bzw. nicht-virale Transfermethoden eingesetzt.

Abbildung 18: Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national)



Quelle: DeReG-Datenbank.

Abbildung 19: Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (international)



Quelle: Wiley-Datenbank.

Laufende Nummer	10
Problemfelder	Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
Name des Indikators	Anzahl der Anträge auf klinische Prüfungen im Gebiet der Gentherapie in Deutschland
Datenquelle	Paul-Ehrlich-Institut (PEI). Unter: www.pei.de/cln_048/nn_161972/DE/infos/pu/02-klinische-pruefung/klin-pruef-statistik/klin-pruef-statistik-node.html?__nnn=true&__nnn=true#doc158036bodyText4 Zugriff: August 2011, Stand der Daten: August 2011.
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich und eigene Recherche
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Der Indikator bildet die aktuellen Bearbeitungsstatistiken des Paul-Ehrlich-Instituts zu klinischen Prüfungen für Gentransfer-Arzneimittel ab.
Gliederung der Darstellung	siehe Abbildung
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	Der Indikator gibt Auskunft darüber, in welchem Maße der wissenschaftlich-technische Fortschritt auf dem Gebiet der Gentherapie im Allgemeinen zu einer Durchführung von klinischen Studien im Speziellen geführt hat und welchen Reifegrad mögliche medizinische Anwendungen gegenwärtig besitzen. Im Besonderen gibt der Indikator einen Hinweis darauf, in welchem Maße Gentransferarzneimittel in Deutschland vor der Zulassung stehen.

Fortsetzung von Abbildung 19

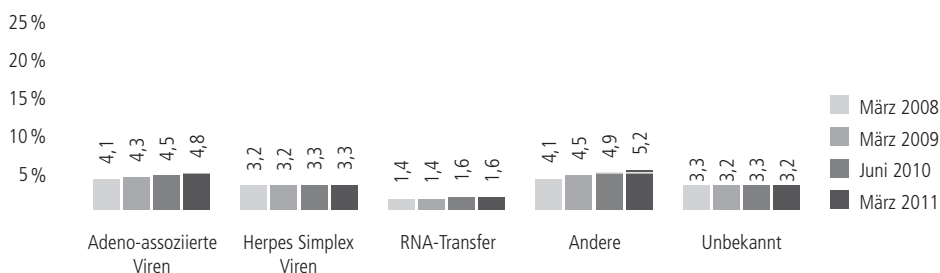


Tabelle 4: Anträge auf klinische Prüfungen auf dem Gebiet der Gentransferarzneimittel in Deutschland (nach Phasen)

	2005	2006	2007	2008	2009	2010	Gesamt
Phase I	1	2	1	1	0	0	5
Phase II	0	0	1	1	0	0	2
Phase III	2	0	2	0	0	0	4
Phase IV	0	0	0	0	0	0	0
Gesamt	3	2	4	2	0	0	11

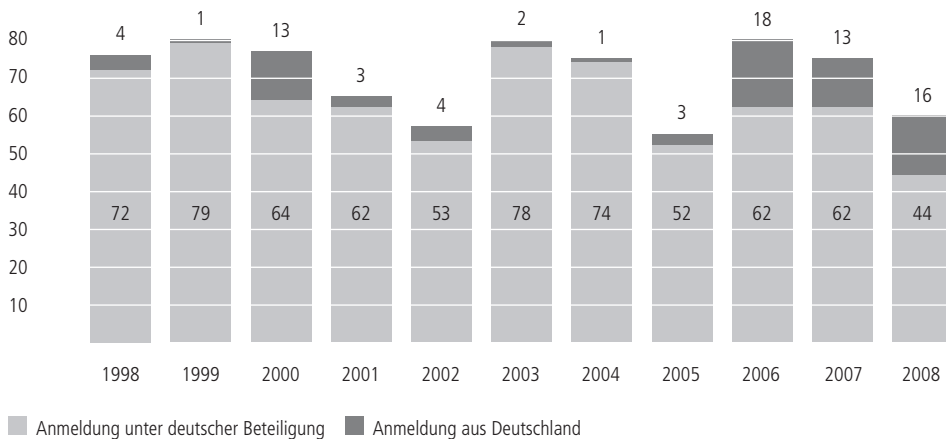
Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 10.

Laufende Nummer	11
Problemfelder	Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte + Realisierung medizinischer Zielsetzungen
Name des Indikators	Anzahl der Patentanmeldungen im Bereich der Genterapie in Deutschland
Datenquelle	Datenbank des Deutschen Patent- und Markenamtes. Unter: http://depatisnet.dpma.de/ Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Mai 2011.
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich und eigene Recherche
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Die Daten stammen aus der folgenden Kategorie nach IPC-Klassifikation (Internationale Patentklassifikation); http://depatisnet.dpma.de/ipc/ [Mai 2011]: A61K 48/00 – „Medizinische Zubereitungen, die genetisches Material enthalten, das in Zellen des lebenden Körpers eingeführt wird, um genetisch bedingte Krankheiten zu behandeln; Genterapie.“ Die für die Entwicklung der genannten Patente notwendigen Patente sind nicht aufgeführt.
Gliederung der Darstellung	a) Patentanmeldungen: aus Deutschland/mit deutscher Beteiligung b) Patentanmeldungen nach Institutionen: Unternehmen/öffentliche Einrichtungen und Privatpersonen/gemischt
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	Die Anzahl der Patente kann sowohl als Gradmesser für die wissenschaftliche Aktivität sowie als Frühindikator für die wirtschaftliche Etablierung der Entwicklungen im Bereich der Genterapie dienen. Der Indikator liefert jedoch keine Informationen über die reale wissenschaftliche oder wirtschaftliche Bedeutung eines Patentes oder den Grad seiner Anwendung. Ferner ist davon auszugehen, dass nicht ausschließlich Patente in Deutschland, sondern auch beim Europäischen Patentamt angemeldet werden; generelle Entwicklungstrends sind indes vergleichbar. Die Aufschlüsselung nach Patentinhabern (Unternehmen, öffentlichen Forschungseinrichtungen, Privatpersonen) ermöglicht darüber hinaus, ein besonders Engagement der Privatwirtschaft bzw. ein Übergewicht öffentlich finanzierter Einrichtungen zu identifizieren. Das Verhältnis ist ein Hinweis auf den ökonomischen Reifegrad der technischen Entwicklung, da davon auszugehen ist, dass privatwirtschaftliches Engagement dann zunimmt, wenn die ökonomischen Gewinnaussichten positiv beurteilt werden. Allgemein erlaubt ein Patent seinem Inhaber die ausschließliche kommerzielle Nutzung der Erfindung für einen bestimmten Zeitraum. Dies bedeutet, dass Wettbewerber vor Ablauf des Patenschutzes keinen kommerziellen Gebrauch von der Erfindung machen dürfen, es sei denn, der Patentinhaber erlaubt dies durch die Vergabe von Lizenzen. Nur Erfindungen, die neu sind, die eine Lösung für ein technisches Problem darstellen, auf einer erfinderischen Tätigkeit beruhen und die gewerblich angewendet werden können, sind patentfähig. Entdeckungen dagegen können nicht patentiert werden.

Spätestens 18 Monate nach Patentanmeldung müssen Einzelheiten der Erfindung veröffentlicht werden. Auf diese Weise wird sichergestellt, dass wissenschaftliche und technologische Kenntnisse der Öffentlichkeit zugänglich gemacht werden und der verfügbare Wissensstand erhöht wird. Darüber hinaus wird durch dieses Vorgehen ein freier und offener Austausch von Informationen gefördert.

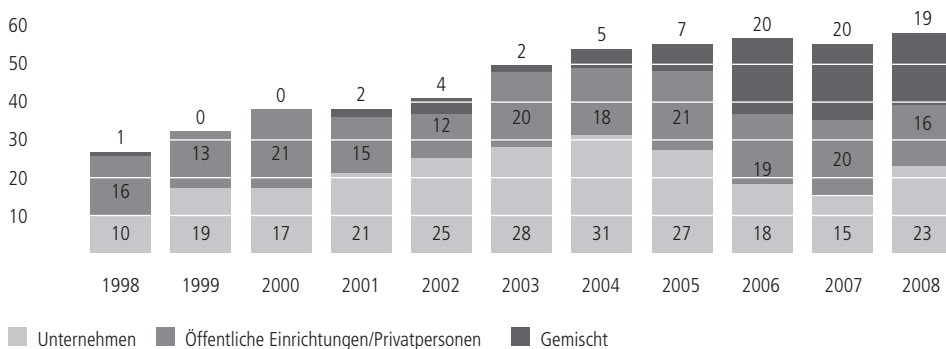
Patente und Lizenzen schaffen Anreize für Forschungen und Investitionen. Durch die Möglichkeit der alleinigen Vermarktung der Innovation für einen festen Zeitraum, wächst die Bereitschaft der Unternehmen, höhere finanzielle Risiken für langwierige Forschungs- und Entwicklungsarbeit einzugehen.

Abbildung 20: Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich der Gentherapie beim Deutschen Patentamt



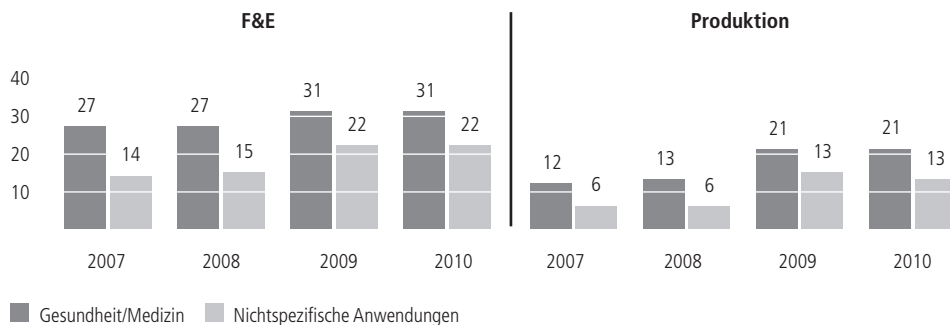
Keine Angaben für die Jahre 2009 und 2010, da Offenlegung noch nicht oder nur teilweise erfolgte. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 11.

Abbildung 21: Patentanmeldende Institutionen im Bereich der Gentherapie

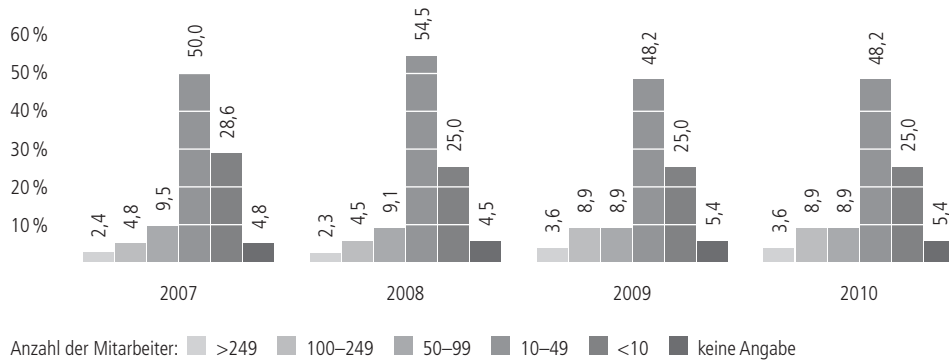


Keine Angaben für die Jahre 2009 und 2010, da Offenlegung noch nicht oder nur teilweise erfolgte; nur Anmeldungen aus Deutschland. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 11.

Laufende Nummer	12
Problemfelder	Forschungsstandort Deutschland + Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
Name des Indikators	Anzahl der auf dem Gebiet der Genterapie arbeitenden Firmen in Deutschland
Datenquelle	<p>Erhebungen im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform Biotechnologie.de, Unternehmensdatenbank. Unter: www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31.12.2006): Zugriff: April 2008, Stand der Daten: Dezember 2006.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31.12.2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand der Daten: Dezember 2007.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2009 (für Stichtag 31.12.2008): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2008.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2010 (für Stichtag 31.12.2009): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2009.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich und eigene Recherche
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	<p>Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definition im Bereich der „DNA- und/der RNA-Vektoren“ (Genterapie, Virale Vektoren, früher „Subzelluläre Organismen“) sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d. h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nichtspezifische Anwendungen (d. h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“)) ist. Des Weiteren sind nur dedizierte Unternehmen aufgeführt, das heißt Firmen deren Unternehmensziel wesentlich oder ausschließlich in der Biotechnologie liegt. Zu ergänzen ist, dass die Produktion sowie Forschung und Entwicklung im Bereich der Genterapie zumeist lediglich nur kleine Tätigkeitsbereiche umfasst beziehungsweise als eine ferne Option eingestuft wird.</p>
Gliederung der Darstellung	a) Anwendungsbereiche (Medizin/nichtspezifisch) und Sektor (Produktion/F&E) b) nach Mitarbeiterzahlen
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	<p>Der Indikator erlaubt Rückschlüsse darauf, in welchem Maße die wissenschaftlich-technische Entwicklung auf dem Gebiet der Genterapie sich in Aktivitäten im Bereich der Wirtschaft umgesetzt hat. Allerdings ist die bloße Zahl der Firmen nicht direkt mit wirtschaftlicher Aktivität gleichzusetzen; hierfür wären konkrete Umsatzzahlen der Firmen erforderlich.</p> <p>Zu berücksichtigen ist ferner, dass aufgrund einer steigenden Firmenzahl nicht automatisch auf Produkte geschlossen werden kann, die für jedermann zugänglich sind und eine breite medizinische Anwendung finden. Im frühen Stadium einer technischen Innovation fließen die meisten Produkte selbst wieder in die weitere Forschung und Entwicklung ein.</p>

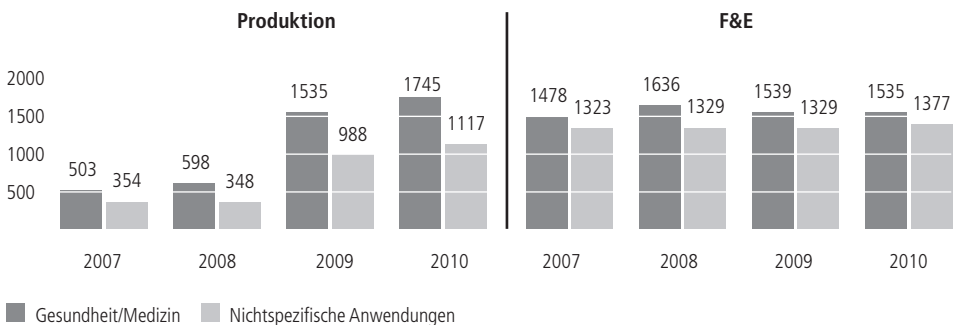
Abbildung 22: Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (F&E, Produktion)

Doppelzählungen der Firmen, die sowohl in F&E als auch in der Produktion tätig sind. ▶ Anzahl der Firmen: N = 42 für 2007; N = 44 für 2008; N = 56 für 2009; N = 56 für 2010. ▶ Quelle: siehe Indikatorenblatt 12.

Abbildung 23: Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (nach Anzahl der Mitarbeiter)

Quelle: siehe Indikatorenblatt 12.

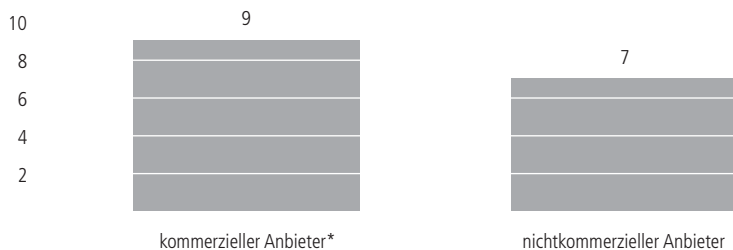
Laufende Nummer	13
Problemfelder	Forschungsstandort Deutschland
Name des Indikators	Anzahl der kommerziell Beschäftigten im Bereich der Gentherapie in Deutschland
Datenquelle	<p>Erhebungen im Auftrag des Bundesministeriums für Bildung und Forschung (BMBF), Informationsplattform biotechnologie.de, Unternehmensdatenbank. Unter: www.biotechnologie.de/bio/generator/Navigation/Deutsch/Unternehmen/unternehmensdatenbank.html</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2007 (für Stichtag 31.12.2006): Zugriff: April 2008, Stand der Daten: Dezember 2006.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2008 (für Stichtag 31.12.2007): Zugriff: Dezember 2008, Stand der Daten: Dezember 2007.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2009 (für Stichtag 31.12.2008): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2008.</p> <p>Biotechnologie-Firmenumfrage 2010 (für Stichtag 31.12.2009): Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Dezember 2009.</p>
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich und eigene Recherche
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	<p>Die Daten wurden nach den Leitlinien der Organisation für wirtschaftliche Zusammenarbeit und Entwicklung (OECD) erhoben. Berücksichtigt werden Firmen, die nach der OECD-Definition im Bereich der der „DNA- und/der RNA-Vektoren“ (Gentherapie, Virale Vektoren, früher „Subzelluläre Organismen“) tätig sind und deren Tätigkeitsbereich Gesundheit/Medizin (d. h. Entwicklung von Therapeutika und/oder Diagnostika für den human-medizinischen Bereich, Drug Delivery, Gewebe-Ersatz) und nichtspezifische Anwendungen (d. h. auf biotechnologischen Prinzipien basierende Geräte und Reagenzien für die Forschung sowie Dienstleistungen in diesem Bereich („Zulieferindustrie“)) umfassen. Des Weiteren sind nur Mitarbeiterinnen und Mitarbeiter einschlägiger Unternehmen aufgeführt, das heißt Firmen deren Unternehmensziel wesentlich oder ausschließlich in der Biotechnologie liegt.</p>
Gliederung der Darstellung	siehe Abbildung
Berechnungshäufigkeit	jährlich
Aussagefähigkeit	<p>Der Indikator erlaubt Rückschlüsse darauf, in welchem Maße die wissenschaftlich-technische Entwicklung auf dem Gebiet der Gentherapie sich in Aktivitäten im Bereich der Wirtschaft umgesetzt hat. Durch eine Kommerzialisierung der Forschungsergebnisse können ökonomische Gewinne erzielt und Arbeitsplätze gesichert bzw. geschaffen werden. Die Zahl der Arbeitsplätze gilt als ein Schlüsselindikator für die Bewertung einer technischen Innovation als Plattform- bzw. Basistechnologie, wobei diese Aussage erst im Vergleich mit anderen medizinisch-technischen Entwicklungen beurteilt werden kann.</p> <p>Zu berücksichtigen ist ferner, dass aufgrund steigender Mitarbeiterzahlen nicht automatisch auf Produkte geschlossen werden kann, die für jedermann zugänglich sind und eine breite medizinische Anwendung finden. Im frühen Stadium einer technischen Innovation fließen die meisten Produkte selbst wieder in die weitere Forschung und Entwicklung ein.</p>

Abbildung 24: Kommerziell Beschäftigte im Bereich der Gentherapie in Deutschland

Anzahl der Firmen: N = 42 für 2007 (ein Unternehmen machte keine Angaben zur Mitarbeiterzahl); N = 44 für 2008 (zwei Unternehmen machten keine Angaben zur Mitarbeiterzahl); N = 56 für 2009 (drei Unternehmen machten keine Angaben zur Mitarbeiterzahl); N = 56 für 2010 (drei Unternehmen machten keine Angaben zur Mitarbeiterzahl). ▶ Jeweils aktualisierte Daten; Unterschiede zu früheren Veröffentlichungen möglich. ▶ Quelle: siehe Indikatorenblatt 13.

Laufende Nummer	14
Problemfelder	Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte
Name des Indikators	Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter von Vektoren in der EU
Datenquelle	Department of Health, UK: The vector directory. Unter: www.dh.gov.uk/en/Publichealth/Scientificdevelopmentgeneticsandbioethics/Genetics/index.htm?IdcService=GET_FILE&dID=152796&Rendition=Web Zugriff: Mai 2011, Stand der Daten: Juli 2007.
Verfügbarkeit der Daten	öffentlich
Abgrenzung der Berechnungsgrößen	Berücksichtigt werden Anbieter, die in der Lage sind, folgende Vektoren zu produzieren: Adenoviren, Lentiviren, Plasmide, Retroviren, Adeno-assoziierte Viren, Herpes simplex Viren, Vaccinia/Pox Viren, Antisense-Oligonukleotide.
Gliederung der Darstellung	siehe Abbildung
Berechnungshäufigkeit	einmalig
Aussagefähigkeit	Ein Schlüsselement der Gentherapie sind Vektoren, insbesondere deren massenhafte, sichere, effiziente und leichte Produktion. Die Anzahl der kommerziellen und nichtkommerziellen Anbieter auf dem Gebiet der Vektorproduktion lässt Rückschlüsse auf das wirtschaftliche und wissenschaftliche Potenzial der Vektortechnologie und damit der Gentherapie zu. Da es sich um eine einmalige Studie handelt, können die Daten nicht aktualisiert werden.

Abbildung 25: Kommerzielle und nichtkommerzielle Anbieter von Vektoren in der EU



* davon zwei Anbieter aus Deutschland. ► Quelle: siehe Indikatorenblatt 14.

9.3 Zusammenfassung

Die besondere Aufgabe des Gentechnologieberichts und seiner Themenbände besteht darin, das komplexe Feld der Gentechnologie in Deutschland in einer messbaren und repräsentativen Form für den fachlich Interessierten aufzuschließen. Während das gesamte Feld „Gentherapie in Deutschland“ mittels verschiedener Problemfelder beschrieben werden kann, können einzelne Problemfelder ihrerseits mit Hilfe so genannter Indikatoren konkret ausgeleuchtet werden. Indikatoren werden dabei als empirisch direkt ermittelbare Größen verstanden, die Auskunft über etwas geben, das selbst nicht direkt ermittelbar ist. Da die zu beschreibenden Sachverhalte sehr heterogen sind, gilt es stets, so genannte Systeme von Indikatoren zu ermitteln, die dann in einen kohärenten Bezugsrahmen – hier jeweils Problemfelder – eingebunden werden (siehe Kapitel 2.2).

Nicht zwangsweise sind für alle theoretisch sinnvollen Indikatoren entsprechende Daten auffind- beziehungsweise erhebbar. Für die Beschreibung von „Gentherapie in Deutschland“ erweisen sich insbesondere die thematisch zusammenhängenden Problemfelder *Forschungsstandort Deutschland* und *Produktentwicklung/Transfer von Wissen in Produkte* sowie *Realisierung wissenschaftlicher Zielsetzungen* und *Realisierung medizinischer Zielsetzungen* als geeignet, um anhand verfügbaren Datenmaterials einen Einblick in die Entwicklung der Gentherapie in Deutschland zu geben. Außerdem lassen sich Daten finden, die Auskunft über die *Akzeptanz/Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* geben. Diese Teilbereiche werden mittels standardisierter Datenblätter präsentiert; ein Großteil der aufbereiteten Daten kann dabei als Fortschreibung der seit 2008 veröffentlichten Zahlen gesehen werden.

In der Zusammenschau der Daten ergibt sich für Deutschland (zum Teil im weltweiten und/oder europäischen Vergleich) folgendes Bild: Die *Akzeptanz und Bewertung der Gentherapie in der Bevölkerung* kann derzeit als moderat positiv gesehen werden. Der Grad der Unterstützung der Gentherapie ist in Deutschland ähnlich zu bewerten wie in Europa; dies gilt vor allem hinsichtlich der Zustimmungsraten. Interessanterweise ist lediglich der Grad der Ablehnung in Deutschland in dem Maße höher, als in Europa die Zahl der Unentschlossenen höher ist. In Abhängigkeit vom Regulierungskontext ergibt sich im Jahresvergleich für die bundesdeutsche Bevölkerung das Bild, dass zunehmend eine strenge Regulierung für die Zustimmung zu dieser medizinischen Option relevant wird.

Der *Forschungsstandort Deutschland* lässt sich folgender Maßen charakterisieren:

- ▶ Die Zahl der Publikationen in Deutschland ist gestiegen; im europäischen Vergleich ist ihr Anteil auf einem konstanten Niveau.
- ▶ Sowohl die Anzahl der auf dem Gebiet der Gentherapie tätigen Firmen als auch der wissenschaftlichen Einrichtungen und Forschergruppen hat in den letzten Jahren zugenommen.
- ▶ Deutsche Forschergruppen spielen auch in von der EU geförderten Projekten zur Gentherapie eine maßgebliche Rolle.
- ▶ Die Anzahl der weltweit durchgeführten Gentransferstudien liegt derzeit bei circa 1700; sie geht allerdings im Jahresvergleich seit 2008 leicht zurück.
- ▶ In Bezug auf die Indikationen liegt der Schwerpunkt sowohl in deutschen wie internationalen Studien nachweislich auf dem Gebiet der Tumorerkrankungen. Während sich circa zwei Drittel der Studien mit Neubildungen beschäftigen werden die Infektions-, monogen bedingte oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen wesentlich weniger erforscht.
- ▶ Bei dem Großteil der Studien handelt es sich um Phase-I-Studien; in Phase III beziehungsweise Phase IV sind sehr wenige bis keine Studien.
- ▶ Als so genannte Genfähren werden vor allem Adenoviren eingesetzt, gefolgt von Retroviren und nackter DNA.
- ▶ Die Anzahl der Patentanmeldungen mit deutscher Beteiligung ist in den Jahren 2006 bis 2008 leicht rückläufig. Auf konstantem Niveau hingegen blieben die Anträge auf klinischen Prüfungen im Bereich der Gentransferarzneimittel.

Da einige Problemfelder eng miteinander verwoben sind, können einzelne Indikatoren zur Beschreibung mehrerer Problemfelder herangezogen werden. Die *Realisierung wissenschaftlicher* sowie *medizinischer Zielsetzungen* lassen sich vielfach über bereits oben gemachte Aussagen beschreiben. Für die *Produktentwicklung* beziehungsweise den *Transfer von Wissen in Produkte* sind neben den Entwicklungen auf dem Gebiet der Vektorherstellung – unter den europäischen kommerziellen und nichtkommerziellen Anbietern sind (nur) zwei deutsche, kommerzielle Firmen zu finden – die Angaben zu klinischen Studien relevant. Des Weiteren charakterisieren Daten zu den Anträgen auf klinische Prüfungen von Gentransferarzneimitteln, auf dem Gebiet tätige Firmen sowie Patentanmeldungen (siehe Forschungsstandort Deutschland) dieses Problemfeld.

9.4 Literatur

Boysen, M./Kölsch, M. (2006): Methodischer Ansatz für eine systematische Betrachtung der Stammzellforschung. In: Wink, R. (Hrsg.): Deutsche Stammzellpolitik im Zeitalter der Transnationalisierung. Baden-Baden:87–100.

Domasch, S./ Boysen, M. (2007): Problemfelder im Spannungsfeld der Gendiagnostik. In: Schmidtke, J. et al. (Hrsg.): Gendiagnostik in Deutschland. Status quo und Problemerkundung. Limburg:179–187.

Glatzer, W. (2002): Indikatoren, soziale. In: Endruweit, G./Trommsdorff, G. (Hrsg.): Wörterbuch der Soziologie. Stuttgart:225–227.

Hartmann, P. (2002): Indikator. In: Endruweit, G./Trommsdorff, G. (Hrsg.): Wörterbuch der Soziologie. Stuttgart:223–224.

Hucho, F. et al. (2005): Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie in Deutschland. München.

Hucho, F. et al. (2008): Gentherapie in Deutschland. Eine interdisziplinäre Bestandsaufnahme. Dornburg.

Meyer, W. (2004): Indikatorenentwicklung. Eine praxisorientierte Einführung. Saarbrücken.

Müller-Röber, B. et al. (2009): Zweiter Gentechnologiebericht. Analyse einer Hochtechnologie. Dornburg.

Rademacher, W. et al. (1998): Entwicklung eines Indikatorensystems für den Zustand der Umwelt in der Bundesrepublik Deutschland. Mit einem Praxistest für ausgewählte Indikatoren und Bezugsräume. Stuttgart.

Schäfers, B. (2001): Grundbegriffe der Soziologie. Stuttgart.

Statistisches Bundesamt (2000): Indikatorengrundsatzpapier. Wiesbaden.

10. Anhang

Korpus für die Problemfelderhebung (siehe Kapitel 2.2)

a) Printmedien		insgesamt 17 Texte
FAZ	20.01.2010	Eine neue Chance für die Gentherapie?
FAZ	10.03.2010	Auch beim zweiten Auge ist die Gentherapie sicher
FAZ	14.03.2010	Nie mehr sein Kind in Watte packen
SZ	14.04.2010	Unbekannter Star
SZ	19.04.2010	Ein ewiges Leben
SZ	05.05.2010	Wissen macht Wow
Zeit	19.07.2010	Einer wurde geheilt
SZ	27.07.2010	Tunnelgräber mit „Superhämoglobin“
FAZ	29.09.2010	Leben vom Reißbrett: Mit Rhythmus, Licht und Medikamentenspenden
FAZ	13.10.2010	Präzisionsfahren für die Gentherapie
FAZ	03.11.2010	Junge Forschung
SZ	05.11.2010	Ein Instrumentarium erster Güte
ZEIT	05.11.2010	Leben vom Reißbrett
SZ	22.12.2010	Kontrolle aus dem Netz
FAS	13.02.2011	Werkstatt der Moderne
FAS	27.02.2011	Dem Virus den Zinkfinger zeigen
FAZ	07.05.2011	Die Mühe der Spitze

b) Internetrecherche (04.05.2011)	google-Suche, erste zehn Treffer
Wikipedia	Stichwort: Gentherapie
docCheck	Stichwort: Gentherapie
Zeit online	Gentherapie: Erst verflucht, jetzt gesucht
Spiegel online	Mediziner feiern erfolgreiche Gentherapie
www.sg-guetersloh.de/files/Bilder/Gentherapie.pdf	Gentherapie (ppt-Präsentation)
Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V.	Was ist Gentherapie?
Bundesministerium für Bildung und Forschung	Gentherapie
Bayrisches Staatsministerium für Umwelt und Gesundheit	Anwendungsgebiete der Gentechnik
Scinexx	Gentherapie: Hybris oder Heilsbringer?
FAZ NET	Hoffnung in den Genlaboren
c) Stellungnahmen	insgesamt fünf Texte
Beratergruppe für Fragen der Ethik in der Biotechnologie der Europäischen Kommission	Ethische Aspekte in der Gentherapie
Friedrich-Ebert-Stiftung	Entwicklung, Risiken und therapeutischer Nutzen der Gentherapie
Deutsche Forschungsgemeinschaft	Entwicklungen der Gentherapie
Bundesamt für Verbraucherschutz und Lebensmittelsicherheit	Stellungnahme der ZKBS zur Risikobewertung gentechnisch veränderter Baculoviren gemäß § 5 Absatz 1 GenTSV
Büro für Technikfolgenabschätzung	Gendoping. Vom Phantom zur realen Gefahr?

10.1 Autorinnen und Autoren

- Prof. Dr. Christopher Baum** – Leiter der Abteilung für Experimentelle Hämatologie, Medizinische Hochschule Hannover
- Prof. Dr. Charles Coutelle** – Emeritus Professor of Gene Therapy, National Heart and Lung Institute, Imperial College London
- Dr. Silke Domasch** – Leiterin der Geschäftsstelle der IAG Gentechnologiebericht, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften
- Prof. Dr. Boris Fehse** – Leiter der Forschungsabteilung Zell- und Gentherapie an der Klinik für Stammzelltransplantation, Universitätsklinikum Hamburg-Eppendorf; Mitglied der IAG Gentechnologiebericht
- Dr. Michael Fuchs** – Geschäftsführer des Instituts für Wissenschaft und Ethik, Bonn
- Dr. Jürgen Hampel** – Assistent am Lehrstuhl für Technik- und Umweltsoziologie, Universität Stuttgart; Mitglied der IAG Gentechnologiebericht
- Prof. Dr. Christof von Kalle** – Sprecher des Direktoriums des Nationalen Centrums für Tumorerkrankungen, Heidelberg
- PD Dr. Christian Lenk** – Geschäftsführer der Ethikkommission der Universität Ulm
- Dr. Bijan Fateh-Moghadam** – Akademischer Rat am Lehrstuhl für Bürgerliches Recht, Rechtsphilosophie und Medizinrecht, Westfälische Wilhelms-Universität Münster
- Dr. Manfred Schmidt** – Sektionsleiter in der Abteilung Translationale Onkologie am Nationalen Centrum für Tumorerkrankungen, Heidelberg
- Angela Osterheider** – Mitarbeiterin in der Geschäftsstelle der IAG Gentechnologiebericht, Berlin-Brandenburgische Akademie der Wissenschaften

10.2 Abbildungen und Tabellen

Kapitel 2: Silke Domasch, Boris Fehse

Gentherapie in Deutschland. Eine Einführung

Abbildung 1 Aktuelle Problemfelder zur Gentherapie in Deutschland (Seite 38)

Kapitel 3: Boris Fehse, Christopher Baum, Manfred Schmidt, Christof von Kalle

Stand wissenschaftlicher und medizinischer Entwicklungen

- Abbildung 1 Technische Verfahren eines Gentransfers (Seite 41)
- Abbildung 2 Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998 (Seite 51)
- Abbildung 3 Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien (in Prozent) (Seite 52)
- Abbildung 4 Verteilung klinischer Studien in Europa (in Prozent) (Seite 52)

Abbildung 5	Verteilung der Gentransferstudien nach Phasen (in Prozent) (Seite 53)
Abbildung 6	Indikationen für gentherapeutische Studien (in Prozent) (Seite 54)
Abbildung 7	Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (in Prozent) (Seite 71)
Tabelle 1	Eigenschaften viraler Vektoren (Seite 67)
Tabelle 2	Vor- und Nachteile gebräuchlicher Gentransfervektoren (Seite 72)

Kapitel 5: Bijan Fateh-Moghadam

Rechtliche Aspekte der somatischen Gentherapie

Tabelle 1	Rechtsgutorientierte Übersicht der Risiken der somatischen Gentherapie (Seite 154)
Tabelle 2	Wichtige Rechtsquellen für die somatische Gentherapie (Seite 158)

Kapitel 6: Michael Fuchs

Forschungsethische Aspekte der Gentherapie

Abbildung 1	Handlungstypen eines Gentransfers (Seite 186)
-------------	---

Kapitel 7: Christian Lenk

Gentransfer zwischen Therapie und Enhancement

Tabelle 1	Entscheidungstafel für genetische Eingriffe (Seite 213)
-----------	---

Kapitel 8: Jürgen Hampel

Wahrnehmung und Bewertung der Gentherapie in der deutschen Bevölkerung

Abbildung 1	Unterstützung der Biotechnologie und Gentechnik (in Prozent) (Seite 233)
Abbildung 2	Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (in Prozent) (Seite 237)
Abbildung 3	Unterstützung der Gentherapie in Europa (in Prozent) (Seite 237)
Tabelle 1	Prinzipien der Governance von neuen Technologien (Seite 249)

Kapitel 9: Silke Domasch, Angela Osterheider

Daten zu ausgewählten Indikatoren

Abbildung 1	Bewertung der Gentherapie in Deutschland (Seite 266)
Abbildung 2	Unterstützung der Gentherapie in Deutschland und Europa (2005) (Seite 268)
Abbildung 3	Grad der Unterstützung der Gentherapie in Deutschland (in Abhängigkeit vom Regulierungskontext) (Seite 268)
Abbildung 4	Publikationsleistungen im internationalen Vergleich (Seite 270)
Abbildung 5	Nationale Publikationsleistung im europäischen Vergleich (Seite 270)
Abbildung 6	Absolute Zahl der Publikationen (Seite 271)

Abbildung 7	Wissenschaftliche Einrichtungen/Forscherguppen im Bereich der Gentherapie in Deutschland (Seite 273)
Abbildung 8	Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie (nach Jahren) (Seite 279)
Abbildung 9	Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (nach Phasen) (Seite 281)
Abbildung 10	Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (national/mit deutscher Beteiligung) (Seite 281)
Abbildung 11	Klinische Studien zur Gentherapie in Deutschland (multizentrisch/monozentrisch) (Seite 282)
Abbildung 12	Anzahl der weltweit durchgeführten Gentherapiestudien seit 1998 (Seite 282)
Abbildung 13	Verteilung von Gentransferstudien nach Phasen (international) (Seite 283)
Abbildung 14	Kontinentale Verteilung von klinischen Gentransferstudien (Seite 283)
Abbildung 15	Verteilung klinischer Studien in Europa (Seite 284)
Abbildung 16	Indikationen für gentherapeutische Studien (national) (Seite 286)
Abbildung 17	Indikationen für gentherapeutische Studien (international) (Seite 286)
Abbildung 18	Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (national) (Seite 288)
Abbildung 19	Genutzte Vektoren in klinischen Studien zur Gentherapie (international) (Seite 288)
Abbildung 20	Patentanmeldungen nach IPC-Klassifikation im Bereich der Gentherapie beim Deutschen Patentamt (Seite 293)
Abbildung 21	Patentanmeldende Institutionen im Bereich der Gentherapie (Seite 293)
Abbildung 22	Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (F&E, Produktion) (Seite 295)
Abbildung 23	Auf dem Gebiet der Gentherapie arbeitende Firmen (nach Anzahl der Mitarbeiter) (Seite 295)
Abbildung 24	Kommerziell Beschäftigte im Bereich der Gentherapie in Deutschland (Seite 297)
Abbildung 25	Kommerzielle und nichtkommerzielle Anbieter von Vektoren in der EU (Seite 298)
Tabelle 1	Problemfelder zur Gentherapie und Indikatoren zu ihrer Beschreibung (Seite 259)
Tabelle 2	Öffentliche Förderung für Gentherapie in Deutschland (Seite 275)
Tabelle 3	Förderung von EU-Projekten mit deutscher Beteiligung im Bereich der Gentherapie (nach Projekten) (Seite 278)
Tabelle 4	Anträge auf klinische Prüfungen auf dem Gebiet der Gentransferarzneimittel in Deutschland (nach Phasen) (Seite 290)

10.3 Fachspezifische Abkürzungen und Glossar

ADA-SCID – Hierbei handelt es sich um eine angeborene Immunerkrankung, bei der durch einen Gendefekt das Enzym Adenosin Deaminase (ADA) fehlt. Als Folge kann der Körper ein für die weißen Blutkörperchen giftiges Protein nicht abbauen und die für die Immunabwehr wichtigen T-Lymphozyten reifen im Knochenmark nicht oder nur in zu geringer Zahl heran. Die von der Krankheit betroffenen Kinder sind allen Krankheitserregern fast vollkommen schutzlos ausgesetzt; sie erreichen trotz Behandlung und einem Leben unter sterilen Bedingungen nur selten das Erwachsenenalter.

AMG – Arzneimittelgesetz, offiziell: Gesetz über den Verkehr mit Arzneimitteln; das Gesetz ist für die klinische Forschung mit Arzneimitteln relevant und betrifft unmittelbar gentherapeutische Ansätze (siehe www.gesetze-im-internet.de/amg_1976/index.html).

Antigene – sind Stoffe, die das Immunsystem zur Bildung von spezifischen Antikörpern anregen. Diese können zum Beispiel → Proteine sein, die sich auf der Oberfläche von → Viren oder Bakterien befinden, oder auch bestimmte Oberflächenstrukturen von Tumorzellen beziehungsweise alle anderen Stoffe, die vom Immunsystem als fremd erkannt werden.

BÄK – Bundesärztekammer, Spitzenorganisation der ärztlichen Selbstverwaltung; sie vertritt die berufspolitischen Interessen der Ärztinnen und Ärzte in der Bundesrepublik Deutschland. Sie ist 1947 aus dem Zusammenschluss der westdeutschen Ärztekammern hervorgegangen und vertritt heute die 17 Landesärztekammern (siehe www.baek.de).

BMBF – Bundesministerium für Bildung und Forschung; wird in der aktuellen Legislaturperiode von Bundesministerin Annette Schavan geleitet. Es ist mit über 900 Mitarbeiterinnen und Mitarbeitern an den Standorten Bonn und Berlin in acht Abteilungen gegliedert (siehe www.bmbf.de).

Chromosomen – Das Erbmateriale (→ DNA) ist bei Säugetieren in höheren Strukturen, so genannten Chromosomen, organisiert. Der Mensch hat 46 (2×23) Chromosomen: 22 homologe Chromosomenpaare sowie zwei Geschlechtschromosomen (XX = weiblich; XY = männlich).

DFG – Deutsche Forschungsgemeinschaft, zentrale Förderorganisation für die Forschung in Deutschland. Sie besteht in dieser Form seit 1951 und fördert seit 1990 Arbeiten im gesamten Bundesgebiet (siehe www.dfg.de).

DG-GT – Deutsche Gesellschaft für Gentherapie e.V., Zusammenschluss von Ärztinnen und Ärzten sowie Naturwissenschaftlerinnen und Naturwissenschaftlern, die sich mit Problemen der klinischen und experimentellen Gentherapie beschäftigen; der Verein wurde 1995 gegründet (siehe www.dg-gt.de).

DNA – ist die englische Abkürzung für Desoxyribonukleinsäure (deutsches Synonym: DNS); DNA ist die chemische Substanz, aus der das Erbmateriale besteht. Strukturell stellt die DNA eine Doppelhelix aus zwei gepaarten, in entgegengesetzter Richtung organisierten Einzelsträngen dar. Diese Einzelstränge bestehen aus vier verschiedenen Bausteinen, so genannten Nukleotiden, deren Reihenfolge den Informationsgehalt der DNA ausmacht. Die Spezifität der Nukleotide wird über die vier Basen Adenin,

- Guanin, Cytosin und Thymin bestimmt, welche über die konstanten Bausteine der DNA, das Zuckermolekül Desoxyribose sowie einen Phosphatrest miteinander verknüpft sind.
- Enhancement** – bezeichnet in der Medizinethik einen verändernden Eingriff in den menschlichen Körper, der nicht der Behandlung einer Krankheit und damit nichtmedizinischen Zwecken dient. Genetisches Enhancement bezieht sich auf Eingriffe, die auf das → Genom abzielen oder auf der Ebene des → Genoms stattfinden.
- ESchG** – Embryonenschutzgesetz; das Gesetz trat am 01.01.1991 in Kraft und regelt den Umgang mit Embryonen im Kontext neuer Fortpflanzungstechniken sowie angrenzender Forschungen (siehe www.gesetze-im-internet.de/eschg/index.html).
- Ex-vivo-Gentransfer** – bezeichnet ein Gentransfer-Verfahren, bei dem die Zielzellen zunächst aus dem Körper isoliert werden, um dann mithilfe eines → Vektors genetisch verändert und gegebenenfalls angereichert zu werden. Anschließend werden diese Zellen wieder dem Körper verabreicht.
- Gen** – ist eine → DNA-Sequenz, mit der Information für die Herstellung einer funktionellen → RNA oder eines → Proteins.
- Genotyping** – ist nach Definition der Welt-Anti-Doping-Agentur (WADA) die nichttherapeutische Verwendung von Zellen, → Genen oder → Genkonstrukten sowie die Modulation der → Genexpression.
- Genexpression** – bezeichnet die Umsetzung der genetischen Information in Form von → RNA und → Proteinen, zur Bildung von Zellstrukturen und Signalen.
- Genfähre** – ist eine andere Bezeichnung für einen → Vektor.
- Genkonstrukt** – benennt das transferierte genetische Material.
- Genom** – bezeichnet die Gesamtheit aller Erbinformation eines Organismus; → Gen.
- GenTG** – Gentechnikgesetz; das Gesetz trat am 01.07.1990 in Kraft und regelt gentechnisches Arbeiten in gentechnischen Anlagen sowie die Freisetzung und das Inverkehrbringen gentechnisch veränderter Organismen anhand von Auflagen und Haftungsfragen (siehe www.gesetze-im-internet.de/gentg/).
- Gentherapie** – bezeichnet den Heilansatz, bei dem → Gene, Genbestandteile beziehungsweise regulatorische DNA-Abschnitte in Gewebe oder Zellen eingebracht werden, um einen therapeutischen oder präventiven Nutzen zu erlangen. Der → Gentransfer soll dazu dienen, die → Expression oder Funktion defekter beziehungsweise fehlender → Gene zu ersetzen oder die Zielzellen mit einer neuen Genfunktion auszustatten.
- Gentransfer** – ist der methodische Vorgang des Einbringens von → Genen in Zellen.
- Immunogenität** – ist die Fähigkeit eines → Antigens, eine Reaktion des Immunsystems auszulösen.
- In-vivo-Gentransfer** – Gentransfer-Verfahren, bei dem das → Genkonstrukt via → Vektoren direkt in den Körper des Patienten eingebracht wird. In Abhängigkeit von der Zellspezifität des benutzten → Vektors erfolgt dann der Einbau des Fremdgens mehr oder weniger zielgerichtet in bestimmte Zelltypen.
- Insertion** – ist der Einbau/die Integration einer → DNA-Sequenz in ein → Genom.

- Insertionsmutagenese** – bezeichnet im Kontext gentherapeutischer Ansätze eine unerwünschte Aktivierung oder auch Abschaltung eines an dem Integrationsort (oder in seiner Umgebung) befindlichen, möglicherweise wichtigen → Gens.
- Keimbahn** – bezeichnet die Gesamtheit aller Geschlechtszellen inklusive der → Keimzellen, die die genetische Information von einer Generation auf die nächste übertragen.
- Keimbahngentransfer** – bezeichnet einen → Gentransfer in → Keimzellen, der zu Veränderungen im Erbgut führt, die auf nachfolgende Generationen vererbt werden. Der Keimbahntransfer ist in Deutschland gesetzlich verboten.
- Keimbahntherapie** – ist eine Form der → Gentherapie, die auf die gezielte genetische Modifikation der → Keimzellen abhebt. Praktisch würde man bei einem solchen Eingriff zum Beispiel so vorgehen, dass das genetische Material in eine einzelne Eizelle oder in eine befruchtete Eizelle injiziert werden würde. Der aus einer so behandelten Zelle entstandene Organismus besäße dann die jeweilige genetische Veränderung in jeder Zelle seines Körpers, das heißt in allen → somatischen Zellen und in sämtlichen Zellen der → Keimbahn.
- Keimzellen** – sind Ei- beziehungsweise Samenzellen oder deren Vorläufer; Keimzellen bilden die so genannte → Keimbahn; versus → somatische Zellen.
- Klinische Prüfungen** – bezeichnen nach → AMG jede am Menschen durchgeführte Untersuchung, die dazu bestimmt ist, klinische und pharmakologische Wirkungen von Arzneimitteln zu erforschen oder nachzuweisen oder Nebenwirkungen festzustellen oder die Resorption, die Verteilung, den Stoffwechsel oder die Ausscheidung zu untersuchen, mit dem Ziel, sich von der Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit der Arzneimittel zu überzeugen. Klinische Prüfungen erfolgen in vier Phasen (im Einzelnen siehe Kapitel 3.2).
- Klon, Klonen** – Ein Klon ist ein genetisch identischer Nachkomme eines einzelnen Organismus, der sich durch Teilung aus einer Zelle gebildet hat (zum Beispiel Bakterien- oder Zellkolonien, eineiiger Zwilling). Mit Klonen bezeichnet man den Vorgang der Herstellung eines genetisch identischen Organismus.
- Liposomen** – sind kleine Hohlkugeln, die von Membranen umhüllt sind, welche aus Lipiden (altgriechisch Lipos = Fette) zusammengesetzt sind, aus denen auch die Oberflächen von Zellen bestehen. In Bezug auf die → Gentherapie werden damit maßgeschneiderte Fettkügelchen zur Aufnahme von fremden → Genen bezeichnet.
- monogen** – heißt auf Merkmale oder Krankheiten zielend, die durch die Veränderung eines einzelnen → Genes hervorgerufen werden; versus → multifaktoriell.
- multifaktoriell** – bedeutet, dass an der Ausprägung eines Merkmals oder einer Krankheit mehrere Faktoren beziehungsweise → Gene beteiligt sind. So können zum Beispiel mehrere → Gene gleichzeitig mit bestimmten Umwelteinflüssen zum Ausbruch einer Krankheit führen; versus → monogen.
- Mutation** – bezeichnet die dauerhafte Umwandlung einer Erbanlage, die im Zuge der Zellteilung in der veränderten Form auf die Tochterzellen weitervererbt wird.
- Onkogen** – bezeichnet ein → Gen, das üblicherweise eine Rolle in der Zellproliferation spielt und dessen Aktivierung durch → Mutation zur Krebsentwicklung beiträgt oder diese auslöst.

pathogen – heißt krankheitsauslösend.

Plasmid – ist ein in der Regel ringförmiges → DNA-Molekül aus Bakterien oder zellkernbesitzenden Einzellern, in das zusätzliche → Gene eingefügt werden können (= rekombinantes Plasmid). Alle von einem Ausgangsbakterium abstammenden Bakterien enthalten unter geeigneten Bedingungen ein identisches Plasmid (→ Klon), sodass Bakterien zur Vermehrung der Plasmide benutzt werden können. Je nach den enthaltenen Kontrollelementen kann ein von dem in dem Plasmid enthaltenen zusätzlichen → Gen kodiertes → Protein entweder in prokaryontischen (Bakterien) oder in eukaryontischen Zellen (z. B. Geweben des Menschen) synthetisiert werden.

präklinische Prüfungen – bestehen aus einer vielfältigen Reihe von biochemisch-pharmakologischen Versuchen. Sie erfolgen gemäß festgelegter Standards zunächst an Zellkulturen, isolierten Zellen/ Geweben oder Organen (in vitro) und im letzten Schritt am Tier.

Proteine – sind einerseits Strukturgeber der Lebewesen, andererseits ermöglichen sie zahlreiche Reaktionen, die für das Leben an sich notwendig sind. Man nennt sie dann auch Enzyme. Als Signalstoffe (z. B. Hormone) können sie wichtige Funktionen übernehmen.

Replikation – bezeichnet die Synthese eines neuen → DNA-Stranges an einem vorhandenen, der als Matrize für die biologische Neusynthese dient.

RNA – ist die englische Abkürzung für Ribonukleinsäure (synonym zu deutsch RNS); RNA ist ein wichtiger Informations- und Funktionsträger in Zellen und besteht aus einer einzelsträngigen Nukleinsäure, die im Aufbau der → DNA sehr ähnlich ist. Sie besteht ebenfalls aus einer Abfolge von vier Nukleotiden. Beim Zuckermolekül handelt es sich aber um Ribose und anstelle von Thymin enthält RNA die Base Uracil. Man unterscheidet zahlreiche Untergruppen (zum Beispiel mRNA, rRNA, tRNA, miRNA, snRNA).

SCID-Erkrankungen – sind schwere Immunkrankheiten; SCID = severe combined immunodeficiency (schwerer kombinierter Immundefekt); via Gentherapie werden vor allem → ADA-SCID und → SCID-X1-Erkrankungen behandelt.

SCID-X1 – Hierbei handelt es sich um eine schwere, angeborene Immunerkrankung. Durch die Mutation eines → Gens, welches für einen Bestandteil mehrerer Wachstumsfaktorrezeptoren kodiert, können keine Abwehrzellen des Immunsystems gebildet werden, sodass Betroffene hochanfällig für Infektionen sind. Das zugrunde liegende → Gen ist auf dem X-→ Chromosom lokalisiert, daher die Bezeichnung der Erkrankung.

somatische Gentherapie – bezeichnet die Anwendung eines → Gentransfers auf → somatische Zellen. Genetische Veränderungen werden dabei nicht an die Nachkommen weitergegeben.

somatische Zellen – sind Körperzellen, deren genetische Information nicht an nachfolgende Generationen weitervererbt wird. Sie bilden den Großteil der menschlichen Zellen; versus → Keimzellen.

Suizidgene – oder Selbstmordgene bezeichnen → Gene, die zum Beispiel Tumorgewebe dazu anregen, sich selbst zu zerstören.

Toxizität – bedeutet Giftigkeit und bezeichnet eine Stoffeigenschaft. Die toxische Wirkung eines Stoffes hängt neben der Dosis auch entscheidend von der Art seiner Verabreichung beziehungsweise Aufnahme ab.

Transduktion – bezeichnet die Infektion von Zielzellen mit viralen → Vektoren, wobei fremde → Gene mit Hilfe von → Viren übertragen werden.

Transfektion – bezeichnet das Einbringen von fremder → DNA in Zellen mithilfe chemischer oder physikalischer Methoden.

transgen – wird synonym für „gentechnisch verändert“ verwendet; als transgen werden gentechnisch veränderte Organismen bezeichnet, denen zum Beispiel ein artfremdes Gen (= Transgen) hinzugefügt wurde.

transient – heißt vorübergehend.

Translationale Medizin – bezeichnet die Schnittstelle zwischen präklinischer Forschung und klinischer Entwicklung; sie beschäftigt sich mit der Übertragung von in-vitro- beziehungsweise Tiermodellen auf die Anwendung beim Menschen.

Transposon – ist ein bewegliches genetisches Element mit der Fähigkeit zur Vervielfältigung. Die Enden werden von Insertions-Elementen gebildet. Sie erlauben den Transposons, ihren Platz in der → DNA zu verlassen und sich an irgendeiner anderen Stelle wieder einzufügen.

Vektor – auch → Genfähre, ist ein im Zielorganismus in der Regel replikationsunfähiges genetisches Transportvehikel (→ Viren, → Plasmide), mit dem → DNA von einem Organismus in einen anderen übertragen wird; man unterscheidet virale (→ Transduktion) von nicht-viralen (→ Transfektion) Vektoren.

Viren – bestehen aus einer Proteinhülle, die entweder → DNA oder → RNA als Erbinformation enthält. Da Viren sich nicht selbstständig vermehren können, dringen sie in Organismen ein und programmieren deren Stoffwechsel zur Produktion von Virusbestandteilen um. Modifizierte Viren dienen bei Gentransferverfahren als → Vektoren.